FACULTE DE MEDECINE

LARIBOISIERE – SAINT-LOUIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

ANNÉE 1973 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Paul COPIN

Né le 15 Novembre 1946, à La Thieuloye (Pas-de-Calais)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE . . . . . .

TITRE :

LA NEPHRONOPHTISE

A PROPOS D'UN CAS

Président : M. P.-E. ROYER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE
LARIBOISIERE — SAINT-LOUIS
UNIVERSITE DE PARIS VII

ANNÉE 1973 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Paul COPIN

Né le 15 Novembre 1946, à La Thieuloye (Pas-de-Calais)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE . . . . . .

TITRE :

LA NEPHRONOPHTISE

A PROPOS D'UN CAS

Président : M. P.-E. ROYER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972 - 1973

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur JJ. BERNIER
PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS.

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique gastro-entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P.HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHICNON	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
N. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Légale & Toxicologique
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543902_0005

Neurologie

B. PEPIN — Prof. sans chaire

Psychiatrie adulte

A. GORCEIX — Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS — Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET — Prof. sans chaire
B. LABRUNE — Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN — Professeur
P. ENGELMANN — Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN — Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX — Prof. de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS — Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL — Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE — Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN — Prof. sans chaire
M. MAILLET — Prof. Agrégé
C. BOUTON — Chargé de cours

Anatomie-pathologique

J. ROUJEAU — Professeur
N. CHELLOUL — Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE — Prof. Agrégé
E. ECHTER — Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET — Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE — Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN — Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT — Professeur

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique Médicale
M. BURGEAT — Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY — Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC — Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD — Prof. sans chaire
H. MAMO — Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON — Professeur
P. TIOLLAIS — Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT — Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU — Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR — Chargé de cours

MEDECINS, CHIRURGIENS & SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD BERTRAND Y. -BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène -
M.M. CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL Henri - GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY René - LIBESKING Marcel - MARTIN-DUBRAY Daniel - MARTINETTI J.
Mme MAY Véra - M.M. MAZZA Roger - MIKOL François - NEHLIL Jacques -
M.M. PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIRET Jean- Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile -
M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW-SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J - VERGNON L - VERMEULEN Roger - VEYRAT Jean-Gérard - Mme VIGNAUD Jacqueline -
M. VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A qui je dois tout

A MES BEAUX - PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

En témoignage de profonde affection

A Monsieur le Professeur

P.E. ROYER

qui nous a fait le grand

honneur d'accepter la présidence

de cette thèse.

A Madame le Docteur

R. HABIB

qui sut nous guider dans

l'élaboration de ce travail

en témoignage de notre

respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Docteur

J. MARTINETTI

Mon maître en pédiatrie

qui me confia le sujet

de cette thèse.

A Mes Maîtres d'Externat

- Pr M. BARIETY (in mémoriam)

- Pr R. WORMS

- Dr L.N. DESFOSSES

- Pr R. HOUDART

- Dr M. BARDIAUX

- Dr P. PARIENTE

- Dr E. ELIACHAR

- Dr J. MARTINETTI

A Madame H. ACKERMANN

dont l'aide nous fut

particulièrement utile dans

la traduction des textes

anglo - saxons.

A Monsieur G. LANGLINAY

dont le concours technique

fut irremplaçable.

LA NEPHRONOPHTISE

O

O O

A PROPOS D' UN CAS

O

O O

P L A N

INTRODUCTION

OBSERVATION PERSONNEL

DISCUSSION

I - HISTORIQUE

II - PROTOCOLE D'ETUDE

III - NEPHRONOPHTISE

- Génétique
- Symptomatologie clinique et biologique
- Etude radiologique
- Evolution et pronostic
- Anatoma-pathologie
- Diagnostic différentiel
- Pathogénie
- Traitement

IV - MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

- Génétique
- Sympromatologie clinique et biologique
- Etude radiologique
- Evolution et pronostic
- Anatomo-pathologie
- Diagnostic différentiel
- Pathogénie
- Traitement

V - SYNDROME DE SENIOR

- Génétique
- Symptomatologie clinique
- Pathogénie
- Nosologie

VI - ETUDE COMPARATIVE

I - NEPHRONOPHTISE ET MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

II - NEPHRONOPHTISE ET SYNDROME DE SENIOR

CONCLUSIONS

I N T R O D U C T I O N

Néphropathie tubulo-interstitielle héréditaire de l'enfant,la néphronophtise a pour la première fois été décrite en Suisse,par FANCONI en 1951.

Initialement,l'affection avait été très précisément définie,selon des critères : génétique,clinique,biologique,anatomo-pathologique. L'étiologie en était et en demeure inconnue. Le diagnostic de la maladie repose en conséquence sur une conjonction d'arguments : c'est un diagnostic de probabilité, non de certitude.

Ultérieurement, de nouvelles observations vinrent à la fois modifier et enrichir le cadre de cette affection.

Nous nous proposons dans le présent travail, à propos d'un cas ayant posé un difficile problème diagnostique, de tenter un bilan actuel de cette affection. Celui-ci porte sur 92 observations,ce qui représente à 4 ou 5 unités près l'ensemble des cas jusqu'à présent publiés. Nous nous efforcerons de mettre plus particulièrement l'accent sur les problèmes d'ordre génétique,pathogénique,voire diagnostique qui demeurent incomplètement résolus. Ceci fera l'objet de notre premier chapître.

En un deuxième chapître, nous ferons un bilan d'une maladie décrite outre-atlantique sous le nom de maladie kystique de la médullaire rénale. Cette affection présente en effet de nombreuses similitudes avec la néphronophtise, et offre des problèmes similaires. Ce bilan portera sur 46 cas correspondant à la quasi totalité des cas décrits sous ce nom.

Nous comparerons ensuite, les principales données concernant les 2 maladies.

Le syndrome de SENIOR, nouveau syndrome oculo-rénal, défini par l'association d'une dégénérescence tapéto-rétinienne et d'une néphronophtise sera envisagé en un quatrième chapître. Les questions d'ordre génétique, et nosologique qu'il pose retiendront plus particulièrement notre attention.

De cette étude émerge un certain nombre d'inconnues. Des informations faisant actuellement défaut, permettraient dans une certaine mesure de les résoudre. Elles feront l'objet de notre conclusion.

OBSERVATION PERSONNELLE

Odette est née le 7 mars 1956. Elle est la troisième enfant d'une fratrie de cinq : Serge est né en 1949,Gisèle en 1951,Roger en 1959 et Martine en 1960.

De ses antécédents familiaux on retient de nombreux cas de tuberculose pulmonaire, (les tests tuberculiniques d'Odette,régulièrement pratiqués, demeuront négatifs jusqu'à sa vaccination par le B.C.G. en janvier 1968); et en second lieu, des cas d'épilépsie, semble t-il.

L'enfant est née peu après le 8ème mois de grossesse ; celle-ci se déroulera sans incident, sauf au décours du 7ème mois où la mère présentera une pneumonie.

Le travail fut long, la présentation normale. L'enfant est née cyanosée, et n'a crié qu'après 1 à 2 mn.de réanimation. Le poids de naissance était de 2kg 400,quant à la taille, elle ne nous est point connue.

Le développement psycho-moteur a été normal. Cependant, l'alimentation semble avoir donné précocement des difficultés : en effet, l'enfant vomit fréquemment et, à plusieurs reprises, présente des épisodes d'anorexie et de soif vive, ceci durant 15 jours à 3 semaines. Elle sera même traitée pour "anorexie psychogène" dans le service du Dr.WEIL à l'Hôpital Bretonneau.

C'est en 1959 que la maladie rénale est découverte. Alors qu'une intervention pour appendicite était projetée, un dosage d'urée est pratiqué en pré-opératoire : on trouve un taux de 0 gr 95.

Odette est alors,pour la première fois hospitalisée dans le service du Dr MARTINETTI à l'Hôpital de Gonesse du 29 novembre au 30 décembre 1959. Au cours de ce séjour, les constatations suivantes sont faites :

- Enfant de 3 ans 8/12, 0,83 m, 12 kg 450 (donc normale)
- Tension artérielle : 9, 5/6
- Examen clinique normal
- Urographie intraveineuse
- Cystographie

sont normales, de même :

- La structure osseuse
- et l'examen du fond d'oeil.

Au plan biologique

. plusieurs dosages de l'urée sanguine seront effectués, tous se montrent nettement supérieurs à la normale, le plus souvent aux environs de 1 gramme.

. Le calcium est un peu bas à 72 mg,

. en revanche pH, réserve alcaline, taux de chlore sont normaux.

. il existe une anémie autour de 3 000 000 normochrome.

Dans les urines :

. il n'y a ni albuminurie

. ni élimination anormale d'hématies ou de leucocytes

. une fois, on constate des cristaux de cystine, cela ne sera pas confirmé dans les examens ultérieurs.

Ce bilan sera complété par quelques épreuves fonctionnelles rénales, qui s'avèrent trés altérées :

. Elimination de la PSP

- 11 % à la 15ème mn
- 36 % à la 70ème mn

. Van Slyke (standard)

- 34 cc/mn

. Clearance de la créatinine (standard)

- 35 cc/mn

Aux fins de complément d'information, la petite fille est adressée aux enfants malades, service du Pr JULIEN MARIE.

- Odette a 4 ans 1/2, mesure 98 cm, pèse 14 kg 100; ces dimensions un peu en dessous de la moyenne : - 1 DS, sont cependant dans les limites de la normale.

- l'examen clinique est négatif

- Tension artérielle à 9 1/2/6

- la numération confirme l'anémie : 3 200 000 G.R., toujours de caractère normochrome (Hb : 10 g).

- la ponction sternale est normale, elle ne montre pas de cristaux de cystine.

- l'Ionogramme sanguin montre une petite tendance à l'acidose hyperchlorémique

. pH : 7,35
. réserve alcaline : 18 meq
. chlore : 110 meq
. sodium : 132 meq

- quant à l'urée, les dosages répétés montrent dans la grande majorité des cas des chiffres égaux ou supérieurs à 1 g.

- dans les urines : l'élimination de l'urée, du chlore, du sodium, du potassium, et du phosphore est normale, de même celle des hématies : 250/mn et des leucocytes : 300

- au plan de la fonction rénale

    . bonne dilution à l'épreuve de Volhard : 1002, mais défaut de concentration : la densité urinaire ne dépassant pas 1014.

    . la clearance de la créatinine donne un chiffre nettement abaissé de 36 ml par mn. (standard)

- l'examen oculaire est normal (en particulier pas de cristaux de cystine à la lampe à fente)

- une urographie intraveineuse est de nouveau pratiquée, elle n'apporte pas de renseignement supplémentaire, les images sont tout à fait analogues à celles obtenues à Gonesse.

    . on note que le rein droit mesure 9 cm, le gauche 9,5 cm soit + 0,5 DS par rapport à la taille.

- enfin, on recherche par un transit oeso-gastro-duodénal une cause éventuelle de saignement, pouvant expliquer l'anémie. Cet examen est négatif.

A ce stade des investigations, force est de reconnaître l'existence d'une néphropathie, essentiellement caractérisée par un trouble de concentration, avec discrète tendance à l'acidose.
Cependant aucun diagnostic précis ne peut être formulé, de sorte que le recours à la biopsie rénale s'avère indispensable ; des difficultés techniques tout d'abord, (service de chirurgie surchargé) médicales ensuite (l'enfant contracte la varicelle) font qu'elle ne peut être pratiquée lors de cette hospitalisation.
Pas davantage lors d'une seconde hospitalisation aux enfants malades en février 1961 ; en effet :

    . l'anémie s'est grandement aggravée : le chiffre des GR est à : 2 400 000

    . Par ailleurs on relève dans la formule sanguine : 21 % d'oésinophiles.

Un traitement comportant transfusion de GR déplasmatisés, mise au régime sans chlore, mais enrichi en bicarbonate est alors entrepris.

Mai 1961, la biopsie rénale peut être enfin effectuée.
Les prélèvements sont examinés par :

Mme le Dr R. HABIB (Hôpital des enfants malades)
Mr le Pr ORCEL (Hôpital Beaujon)

En voici les commentaires :

Pr ORCEL

L'étude histologique des prélèvements montre un parenchyme rénal trés remanié. Les différents constituants sont touchés à un degré inégal. Au niveau des glomérules on note des lésions focales variables : à côté de glomérules perméables et modérément congestifs, d'autres apparaîssent prolifératifs : un certain nombre ébauche une transformation hyaline des anses floculaires qui va de pair avec une prolifération capsulaire sous forme de croissants hyalins; l'aboutissement est un glomérule scléro-hyalin imperméable ; certains glomérules de ce genre paraissent même en voie de résorption. Toutes ces lésions paraissent évoluer en cycle, mais on est frappé par leur systématisation segmentaire.

Les lésions tubulaires sont également variables. Les tubes, relativement sains par place, présentent en général des altérations dégénératives cellulaires allant de la tuméfaction trouble à la dégénérescence granuleuse ; ces lésions récentes, contrastent avec des foyers circonscrits d'atrophie, de dédifférenciation et dilatation pseudo kystique, lésions évidemment ancienneset qui se localisent au voisinage des lésions glomérulaires les plus évoluées.

Il faut noter que la sclérose interstitielle ne s'observe également que dans les foyers d'atrophie parenchymateuse. Mais il n'existe aucun infiltrat inflammatoire dans ces zones, ni dans celles où évoluent des lésions récentes.

Enfin, on note des lésions vasculaires touchant essentiellement des artérioles inter-lobulaires, et glomérulaires. Celles-ci n'existent pratiquement que dans les zones d'atrophie et n'aboutissent pas à des thromboses véritables.

L'image d'ensemble est celle d'une néphropathie évolutive en poussée actuelle où les lésions glomérulaires et tubulaires paraissent prédominantes et affectent une systématisation focale manifeste. Il est difficile d'affirmer la précession des uns ou des autres et l'absence des lésions exsudatives interstitielles est très particulière. La sclérose interstitielle et les altérations vasculaires paraissent secondaires.

Dr R. HABIB

Deux cents glomérules sont visibles sur le fragment de rein prélevé par intervention chirurgicale. Sur ce fragment de parenchyme rénal, il existe une alternance mal systématisée de zones de parenchyme rénal altéré et normal.
Dans les zones de parenchyme altéré, il existe une fibrose interstitielle importante très pauvre en cellules inflammatoires parmi lesquelles on note la présence de tubes atrophiques dont la lumière est rétrécie, la vitrée parfois épaissie, l'épithélium aplati et à l'intérieur desquels il existe parfois des cylindres hyalins. Dans ces zones également, les glomérules sont pour la plupart complètement hyalinisés.
Ils présentent parfois un important épaississement de la capsule de Bowman tandis que leur floculus est encore peu altéré. Il n'a pas été vu de lésions vasculaires.

CONCLUSION

Aspect histologique de néphrite interstitielle irrégulièrement répartie. Il ne s'agit vraisemblablement pas d'une pyélonéphrite chronique. Il n'est pas impossible que cette fibrose interstitielle soit secondaire à une tubulopathie.

o0o

Nous retiendrons la grande similitude de ces deux commentaires ; les deux spécialistes s'accordant à penser à la précession probable du facteur tubulaire par rapport aux autres lésions constatées.
Nous parvenons donc au diagnostic de néphropathie tubulo-interstitielle chronique et ... idiopathique.

o0o

De mai 1961 à décembre 1968, Odette sera très régulièrement suivie par le service du Dr MARTINETTI et par Mr MARTINETTI lui-même.
Le caractère homogène des constatations faites au cours de cette période, nous incite à en regrouper les éléments.
Les hospitalisations sont nombreuses. Outre l'indispensable bilan rénal pratiqué tous les 2 mois environ, angines, bronchites, bronchio-alvéolites, pneumonies, diarrhées infectieuses, parasitose intestinale et crises convulsives en constitueront, chez cette enfant fragile, les motifs.

Cliniquement on relève :

- un retard staturo-pondéral allant s'accentuant :

Mars 1961 :	5 ans	14 kg	
Mars 1962 :	6 ans	14 kg 700	
Mars 1963 :	7 ans	15 kg 900	
Mars 1964 :	8 ans	16 kg 800	
Mars 1965 :	9 ans	17 kg 100	
Mars 1966 :	10 ans	19 kg	
Oct. 1967 :	11 ans 6/12	22 kg	1 m 25
Oct. 1968 :	12 ans 6/12	23 kg	1 m 29

- Une tension artérielle qui demeurera normale en fonction de l'âge.
- Une diurèse souvent insuffisante (rendant parfois ininterprétable les clearances).
- En dehors des affections intercurrentes sus-citées, un examen clinique normal.
- Quant aux crises convulsives elles remontent à octobre 1961. Elles seront rapidement jugulées par un traitement au gardenal. Une seule crise est survenue durant cette période (en janvier 1964).

Cette comitialité fera l'objet de bilans réguliers (tous les 3 à 4 mois).

- calcémie, glycémie, magnésémie ne montreront que des taux normaux.
- Les radios de crâne ne montreront pas davantage d'anomalies.
- Le fond d'oeil à interpréter en fonction de la néphropathie n'objectivera pas de flou ou d'oedème papillaire (sauf une fois en novembre 1964 : oedème papillaire unilatéral gauche qui ne sera pas retrouvé par la suite).
- Plus probants seront les électro-encéphalogrammes qui jusqu'en 1965 montreront un rythme de base certes bien conservé, mais avec toujours une activité lente et paroxystique de type comitial à maximum pariéto-occipital, mais absence de signes de souffrance en foyer.
  Ultérieurement, tracés labiles, un peu irritatifs, ne comportant pas d'anomalies spécifiques.

Biologiquement :

Examens sanguins :

L'anémie sera un signe constant : anémie aux environs de 3 000 000 de GR, dont le caractère normochrome ne se démentira pas (10 g d'hémoglobine). Des chiffres parfois inférieurs feront pratiquer des transfusions sanguines.
Les globules blancs entre 4 et 8000 présenteront constamment une formule anormale caractérisée par une forte éosinophilie entre 10 et 20 % et parfois plus.

Le traitement d'un taeniasis en mars 1962 n'apportera pas de modification à ce taux. Les recherches de parasites ultérieurement entreprises seront toujours négatives sauf en 1968 ou furent retrouvés, dans les selles, des kystes de lamblia, mais on sait que la giardiase ne donne jamais d'hyperéosinophilie.

Par ailleurs, la recherche de cellule L.E.,les tests de Waaler-Rose et du latex seront constamment négatifs.
Il en résulte que cette hyperéosinophilie souvent considérable,demeure à nos yeux inexpliquée.

L'ionogramme sanguin discrétement modifié jusqu'en 1967 (Na+ : 132 à 135 meq.cl- :102 à 104 meq. K+ : 5,1 à 5,3) se normalisera ensuite. Nous ne disposons hélas pas de données suivies sur le pH sanguin en dehors d'un chiffre de 7,35 en Janvier 1962.

La protidémie, la calcémie,la glycémie seront toujours normales. Quant au taux d'urée sanguine il sera généralement contenu entre 0.60 g et 0.80 g avec de temps à autre des taux supérieurs à 1 g ; lors d'un épisode aigu viral en 1966 le taux atteint même 1 g 70.

Les examens urinaires :

Les résultats enregistrés sont d'une remarquable constance tout au long de cette période.
L'examen cytobactériologique urinaire, la chimie, le compte hématies/leucocytes/minute,constamment normaux.
L'albuminurie des 24 heures, la glycosurie nulles.

Des épreuves dynamiques se dégage également une impression de grande stabilité :
L'épreuve de Volhard montrant une bonne dilution à 1002, un défaut notable de concentration, celle-ci étant au plus égale à 1018.
Le Van-Slyke,souvent rendu ininterprétable en raison d'une diurèse insuffisante, ne dépasse jamais le chiffre de 35 cc/mn.
L'épreuve à la PSP donne des résultats homogènes : 5 à 8 % à la 15ème minute, 25 % à la 70ème.

Le fond d'oeil :

Normal jusqu'en 1967, il montre cette année là des papilles un peu pâles dans le secteur temporal et des artères fines.
L'année suivante artères grêles et rigides,macula rougeâtre surtout à gauche et ceci bien que la tension artérielle ne soit qu'à 11 1/2 - 6 1/2.

Radiologiquement

Urographie intra veineuse (1963-1968),radiographies du squelette sont normales.

Enfin, au plan thérapeutique
Outre le traitement gardénalique, la base du traitement consiste en un régime composé comme suit :
. Régime de Kempner 2 jours par semaine,
. Régime normal 2 autres jours par semaine,
. Régime sans viande les 3 derniers jours.
Il sera appliqué dès 1962

o0o

A partir de 1969, Odette sera suivie conjointement par le Service du Pr ROYER aux enfants malades et le Service du Dr. MARTINETTI.

L'affirmation diagnostique, la poussée pubertaire, la survenue de nouveaux éléments symptomatiques confèrent à cette troisième partie de l'observation son individualité.

Janvier 1969,Odette est hospitalisée aux Enfants Malades; les coupes de biospie rénale de 1961 sont réexaminées par Mme HABIB. La conjonction de l'élément anatomo-pathologique et de l'élément clinique et biologique impose le diagnostic de ;

NEPHRONOPHTISE HEREDITAIRE de FANCONI

Les 4 frères et soeurs d'Odette sont alors vus en consultation. Serge a alors 20 ans, Gisèle 18, Roger 11, Martine 9. Tous sont considérés comme polydipsiques par la mère. Mais chez tous, l'iono gramme sanguin, la clearance de la créatinine et l'épreuve de concentration donnent des résultats normaux.

De l'hospitalisation d'Odette, on peut conclure que l'insuffisance rénale reste stable ; le modification essentielle porte sur le retard staturo-pondéral qui s'accentue.

- état général excellent
- taille 132,5 cm soit - 3,5 D.S. (contre I DS en 1960)
- poids 26 kgs (- 1 DS par rapport à la taille)
- début de puberté SI
- TA 12 1/2 /7

Biologiquement :

- Urée sanguine : 0,70 g
- Natrémie : 141 meq
- Kaliémie : 4.5 meq
- RA : 17 meq avec un chlore à 100 meq
- L'astrup ne peut être vérifié.
- La clegrance de la créatinine est à 12 ml soit 21 ml pour 1,73 m^2
- Le trouble de concentration ne s'est toujours pas accentué : densité urinaire maxima 1016
- Il n'y a ni protéinurie, ni de glycosurie,ni d'anomalie du compte d'addis.
- Il n'y a pas d'ostéoporose squelettique.
- La calcémie est à 97 et 100 mg/litre,les phosphatases aleanines à 21,5 unités K.A; la phosphorémie est à 54 mg.
- La calciurie est à 0,7 mg/kg et par 24 h.
- La taille des reins reste normale par rapport à la taille de l'enfant : rein droit : 10 cm, rein gauche : 10,5 cm soit une taille normale et à + 0,5 DS par rapport à la taille de l'enfant.
- Les globules rouges sont à 3 250 000 avec 9,50 G d'hémoglo-bine et des réticulocytes à 2,4 et 4,5 %.
- Malgré la relative fréquence des transfusions au cours des dernières années, le fer sérique est à 85, mais il existe une auto-immunisation anti leucocytaire et anti-plaquettaire.
- L'éosinophilie reste élevée à 10/15 %.

Enfin modification est apportée au régime : l'enfant sort avec un modèle apportant 1 meq par Kg de Na et 1,5 g de protide par Kg.

La surveillance ultérieure mettra en évidence un fait capital : la constitution parallèlement à la poussée pubertaire d'une hypertension artérielle, ainsi :

DATE	TAILLE	POIDS	TA
Mars 1969	1 m 35	26 kg 500	12/7
Mai 1969	1 m 35	29 kg	12/7
Juillet 1969	1 m 39	28 kg 500	12/7
Décembre 1969	1 m 40	29 kg	12/7
Juin 1970	1 m 42	32 kg 500	13/8
Octobre 1970	1 m 45	32 kg 500	
Décembre 1970	1 m 45	34 kg 300	15/10
Mai 1971	1 m 46	37 kg	14/9

A ce moment l'enfant sera mise au traitement hypotenseur
. Régime sans sel,
. Serpasil : 1/10 mg x 3 /24 h.
. Népressol: 1/4 de comprimé x 4/24 h.

Ainsi en octobre 1972 :

Odette mesure 1 m 49 et a atteint sa taille définitive, pèse 39 kg et sous traitement sa tension est à 13/7.

Les premières règles se produiront en novembre 1970. Odette doit début 1971 être hospitalisée 3 fois pour ménorragies ; si l'examen gynécologique est normal, l'enquête biologique révèle un effondrement des phénol-stéroides ; elle sera traitée par éthinyl oestradiol puis par cycles artificiels (Primosiston puis éthinyl-oestradiol) que l'on poursuivait encore en Octobre 1972.

Au plan du syndrome biologique :

l'anémie, l' hypéréosinophilie persistent,
l'ionogramme sanguin est normal avec toutefois diminution de la réserve alcaline aux environs de 18 meq.
le calcium est normal, le phosphore un peu élevé : 50 à 55 mg/litre,
l'acide urique très élevé, constamment supérieur à 100 mg,
les phosphatases alcalines à 120 UI
la protidémie est normale de même l'électrophorèse des protides sériques.
l'urémie est à un I g.

Dans les urines :

L'examen cytobactériologique des urines demeure normal de même le compte d'addis. Il existerait une protéinurie minime de 0,20 g/ 24 h.
La clearance de la créatinine est comprise entre 35 et 39,c.c/mn
La concentration urinaire à l'épreuve de Volhard ne dépasse pas 1015.

Enfin, le fond d'oeil était sans modification, l'EEG toujours irratatif sans anomalies spécifiques.

Odette a donc aujourd'hui 17 ans. Lors de sa dernière hospitalisation en octobre 1972, elle semblait inquiète et agitée.

Des tests furent pratiqués, les résultats en étaient homogènes à la limite de la débilité légère, avec la réserve qu'il faut tenir compte des connaissances scolaires auxquelles ces tests font appel et la scolarisation insuffisante et irrégulière qu'à suivie Odette.

Son état était alors attribué, par les psychîatres, "au fossé qui se creuse entre son âge et son manque de maturité". Il semblait alors urgent de lui procurer une occupation lui servant si possible de formation professionnelle.

CRITIQUE DE NOTRE OBSERVATION

Le cas d'Odette,que nous avons rapporté, semble parfaitement répondre au diagnostic de néphronophtise,
Nous y retrouvons en effet :

- Une polyuro-polydipsie révélatrice,ceci en bas âge.
- Un tableau clinique que caractérisent : un retard staturo-pondéral, l'absence d'hypertension artérielle tout au long de l'évolution sauf lorsque l'insuffisance rénale devient plus particulièrement sévère, un examen clinique par ailleurs normal.
- Au plan paraclinique : une anémie normochrome,une tendance à l'acidose hyperchlorémique,un défaut de concentration des urines, que complètent d'autres signes d'insuffisance tubulaire et glomérulaire. En revanche, absence de tous signes d'infection urinaire, d'hématurie,de leucocyturie,de protéinurie.
- Au plan radiologique : intégrité de l'arbre urinaire.
- Aspect de néphropathie tubulo-interstitielle,avec lésions tubulaires semblant primitives à la biopsie rénale.

Toutefois, nous pouvons formuler 2 réserves :

l'absence de détermination familiale,
et une évolution prolongée supérieure à 14 ans.

Nous nous exprimerons sur le premier point.
Le second appelle le commentaire suivant :

La maladie d'Odette a été découverte par hasard. Sans ce dosage d'urée sanguine pour suspiscion de crise appendiculaire, le diagnostic, et le début apparent de la maladie auraient sans doute été reportés de plusieurs années.
En second lieu,des évolutions aussi longues voire plus ont été rapportées dans la littérature (BROBERGER (12),GOEBEL (42)

En conséquence, le diagnostic de néphronophtise s'avère,hélas, très probable.

DISCUSSION

H I S T O R I Q U E

I - En 1951, FANCONI (27) et ses collaborateurs isolaient du cadre des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques de l'enfant, une nouvelle entité qu'ils dénommèrent, en raison de l'aspect anatomo-pathologique du rein : néphronophtise juvénile familiale.

La maladie, était essentiellement définie selon 4 critères :

Génétique : Ces premiers cas étaient familiaux. Il s'agissait de 7 garçons et d'une fille, appartenant à la même génération et répartis en 2 familles. Une hérédité de type recessif autosomique était rapidement préssentie.

Clinique : maladie de l'enfant (survenant aux environs de 2 à 3 ans), caractérisée par une polyuro-polydipsie, une anémie, un retard staturo-pondéral, dont l'évolution grave, avec altération progressive des fonctions rénales, avait entrainé la mort de la plupart des enfants avant la puberté.

Biologique : outre l'anémie, le tableau biologique se caractérisait par une élévation de l'urée et des électrolytes sanguins, une diminution du pouvoir de concentration des urines, l'absence d'autres signes urinaires.

Anatomo-pathologique enfin, l'étude histologique d'un cas dans chacune de ces 2 familles montrant une disparition du parenchyme rénal différencié, avec une dégénérescence hyaline des glomérules et des membranes basales des tubules, une fibrose interstitielle sans cellules inflammatoires, l'absence d'altérations vasculaires. En raison de cet aspect particulier, se traduisant macroscopiquement par un rein de petite taille, les auteurs proposèrent outre le nom de néphronophtise, celui de "petit rein contracté idiopathique familial" pour désigner cette nouvelle maladie. L'atrophie tubulaire, atteinte princeps étant considérée comme cause directe des autres lésions.

Aucun facteur toxique, infectieux, ou même métabolique ne put être retenu comme responsable de l'affection.

En 1957, deux auteurs allemands GRUTTNER et LENZ (45) se fondant sur les éléments familial, clinique et biologique rapportent les observations concernant 2 frères, identiques en ces points à celle de FANCONI. Le compte rendu anatomo-pathologique ne sera publié que 4 ans plus tard.

1958, HACHKZELL et LUNDMARK (48), en Suède, publient les observations de 4 cas anatomo-cliniques, répartis en 2 familles, répondant en tous points aux critères de la description princeps.

Le premier cas sporadique est publié en Pologne par RASZECK (90) en 1957. Un important problème de définition se trouvait avec lui posé, il n'allait pas être le seul.

De nombreux cas seront ensuite publiés, sporadiques et familiaux :

En Italie :

1959 : SACERDOTI-FAVINI (103)
1959 : BOLLETI (11)
1964 : NORDIO (83)
1966 : BERTAGGIA (9)
1968 : GATTA (36)

En Suéde :

1960 : BROGERGER (12)
1962 : VON SYDOW (129)
1967 : LJUNGQUIST (68)
1970 : GISELSON (41)

En Belgique :

1959 : HOOFT (58)

En France :

1964 : ROYER (101)
1964 : CHRISTIAENS (14)

En Allemagne :

1969 : GOEBEL (42)
1972 : GEKLE (37)

En Angleterre :

1970 : ALEXANDER (1)
1972 : GIBSON (40)
1972 : SWORN (122)

Aux Etats-Unis l'affection ne sera décrite pour la première fois qu'en 1964 par MANGOS (73), si toutefois nous faisons abstraction des cas publiés par SENIOR (111) en 1961, ou certes existait une néphropathie ayant les caractères d'une néphronophtise, mais s'y ajoutait une dégénérescence tapetorétinienne, ce qui fit considérer ces cas, comme une entité particulière.

D'autres observations américaines seront ultérieurement publiées :

1967 : MONGEAU (79)
1968 : PEDREIRA (86)

En Asie :

1967 : KOBAYASHI (66)
1971 : SRIVASTAVA (118)

Avec la publication de ces observations, le profil de la maladie s'est à la fois modifié et enrichi. Les éléments nouveaux ont fait que la néphronophtise est peu à peu sortie des limites étroites initialement tracées, mais, remettant en question les critères de définition, de difficiles problèmes nosologiques se trouvaient être posés.

Maladie familiale ? Sans doute les premières observations répondaient-elles à ce critère. Mais, le caractère autosomique récessif de la transmission génétique (1 enfant malade pour 3 enfants sains) impliquait l'existence de cas sporadiques. Certains auteurs, à la suite de RASZECK et BROBERGER, assimilèrent sans réserve ces cas à la maladie définie par FANCONI, en dépit de l'absence du critère familial. D'autres au contraire (101), du fait de cette absence, et, en conséquence du risque de créer un groupe hétérogène, refusèrent cette assimilation. Ainsi Mr ROYER propose en 1964 d'inclure ces cas en un cadre d'attente qu'il intitule : néphropathie tubulo-interstitielle chronique idiopathique.

Maladie de l'enfant ? MEIER et HESS (77), en 1965, décrivent l'affection chez l'adulte. Précisons que la néphropathie s'associe chez ces 3 sujets à une dégénérescence tapéto-rétinienne qui rend ces observations comparables à celles antérieurement publiées par SENIOR. Ultérieurement MONGEAU (79) puis GOEBEL (42) en feront également état.

Maladie biologiquement définie par une polyurie hypotonique ? LJUNGQUIST rapporte sous le titre néphronophtise atypique, 2 cas ou cet élément est absent.

A côté de ces remises en question des critères initiaux, des études souvent remarquables ont permis de préciser le substratum anatomique de l'affection.

ROYER en 1964, puis la même année CHRISTIAENS (14), MANGOS et NORDIO (83) publient les premières études anatomiques sur pièces biopsiques. Les premières constatations anatomiques avaient été faites sur pièces autopsiques.

IVEMARK (60), dès 1960 a fait une étude anatomique très précise qui comporte d'admirables études micro-angiographiques. Il est le premier à avoir signalé l'existence de lésions kystiques dans la néphronophtise.

FATTERMAN (28), SHERMAN (112), ont, en 1966 et 1971, par microdissections également remarquables complété les données recueillies par IVEMARK et précisé les lésions tubulaires de la maladie.

La présence de kystes a amené LJUNGQUIST puis surtout MONGEAU, PEDREIRA, GOEBEL, AXELSON (4) à établir un certain parallélisme, sinon une similitude, entre néphronophtise et maladie kystique de la médullaire rénale.

L'étiologie de cette curieuse affection demeure inconnue. Cependant, certains rapprochements entre néphronophtise et néphropathies toxiques, telle la néphropathie endémique des Balkans, ou modèles expérimentaux, révèlent de troublantes similitudes.

La découverte par Mme M. LYON d'une néphropathie de la souris tout à fait comparable à la néphronophtise offrira sans doute un très intéressant objet d'étude.

II - En 1944, aux Etats-Unis, THORN et KOEPF (124) décrivent chez un homme de 20 ans une insuffisance rénale qui évoluait depuis 4 ans sous le masque d'une insuffisance surrénale du fait d'un syndrome de perte de sel important. Les reins de cet homme, décédé à 20 ans dans un tableau d'insuffisance rénale globale avec urémie, anémie, acidose, était diminués de volume et contenaient de nombreux kystes prédominant à la jonction cortico-médullaire.

En 1945, SMITH et GRAHAM (115) publiaient un cas semblable chez une fillette décédée à 8 ans. L'affection évoluait sous le masque d'une anémie inexpliquée. L'autopsie a révélé l'existence de 2 reins atrophiques, de multiples petits kystes médullaires.

En 1962, STRAUSS (119) reprenant les 10 cas antérieurement publiés, fait une étude statistique de la maladie kystique de la médullaire dans 18cas. Deux de ces cas concernaient des enfants.

En 1968, ce même auteur à la suite de LJUNGQUIST et MONGEAU, établissait aussi, le parallèle entre la maladie kystique de la médullaire rénale et la néphronophtise.

En revanche, en 1971, GARDNER (35) se fondant sur le mode de transmission dominant de certains cas, l'âge de survenue de la maladie et son allure évolutive, soutenait la spécificité des cas adultes à transmission dominante.

III - En 1961, SENIOR et ses collaborateurs (111) décrivirent, chez 6 des 13 enfants d'une femme atteinte de lésions rétiniennes, l'association d'une néphronophtise et d'une dégénérescence tapéto-rétinienne.

Antérieurement, CONTRERAS et ESPINOZA (16), LOKEN (69), avaient publié des cas semblables mais le diagnostic de néphronophtise paraissait moins assuré. Ultérieurement MEIER et HESS (77), SIMON (114), GHIHIARD (38), OLMER, REISS et PORATH (92), ont rapporté des observations analogues.

L'étude génétique réalisée en 1970 par BOIS et ROYER (10), semble conférer à ce syndrome son autonomie.

PROTOCOLE D'ETUDE

Nous allons étudier successivement :

- la néphronophtise
- la maladie kystique de la médullaire rénale
- le syndrome de SENIOR.

Nous adoptons les conventions suivantes :

1 - Nous retenons en tant que néphronophtise :

. les observations de néphronophtise juvénile familiale.
. les observations de néphronophtise où ce diagnostic est conjointement formulé avec celui de la maladie kystique de la médullaire rénale.

2 - Nous retenons en tant que maladie kystique de la médullaire rénale, les observations où seul ce diagnostic a été formulé.

. il s'agit d'une part d'observations antérieures à 1967, le rapprochement avec la néphronophtise n'ayant point encore été fait
. d'observations postérieures à cette date où la maladie kystique continue à être individualisée en tant que telle.

3 - Nous retenons en tant que syndrome de SENIOR, les observations où à néphropathie type néphronophtise est associée une dégénérescence tapéto-rétinienne de type LEBER, suivant en cela les observations princeps.

Il nous a semblé possible, sinon souhaitable, d'inclure dans le cadre de la néphronophtise les cas non familiaux, essentiellement pour 2 raisons :

a) L'existence de cas sporadiques est inévitable dans le cadre d'une affection récessive autosomique.

b) Le profil de ces observations non familiales, tant aux plans clinique, évolutif, biologique, qu'anatomo-pathologique ne semble pas significativement différent de celui des cas familiaux. Une courte confrontation entre les deux groupes, dans le paragraphe diagnostic différentiel nous permettra d'illustrer la réalité du fait.

Nous n'avons pas inclus dans le chapitre maladie kystique de la médullaire rénale, les observations portant également le diagnostic de néphronophtise afin de comparer 2 groupes bien tranchés : un grand nombre d'observations communes, aurait conduit à une très artificielle identification.

LA NEPHRONOPHTISE

Nous avons ici regroupé 92 observations publiées entre 1951 et 1973 sous le nom de néphronophtise : (1. 9. 11.12. 14. 27. 36.40. 41. 42. 45. 48. 58. 66. 68. 73. 79. 83. 86. 90. 101. 103. 112. 113. 118. 122. 129. 134.).

Nous parlerons de néphronophtise, sans autre qualificatif, ainsi que le font actuellement de nombreux auteurs.
En effet, l'analyse de ces observations, permet de préciser que le caractère familial fait défaut dans 19 d'entre elles :

1 cas de RASZECK	(90)
1 cas de BOLETTI	(11)
4 cas de BROBERGER	(12)
4 cas de ROYER	(101)
2 cas de BERTAGGIA	(9)
1 cas de MONGEAU	(79)
1 cas de SIAO	(113)
1 cas de SRIVASTAVA	(118)
4 cas de GIBSON	(40)

Ces cas représentent 20,6 % de l'ensemble.

D'autre part, le diagnostic de néphronophtise a été porté 3 fois concernant les adultes.

2 cas de MONGEAU	(79)
1 cas de LJUNGQUIST	(68)

Il en résulte que 70 cas seulement méritent l'appellation de néphronophtise juvénile familiale qu'avait défini FANCONI

Enfin, nous avons volontairement écarté les cas où à une néphronophtise s'associe une dégénérescence tapéto rétinienne. Cette association singulière,au demeurant assez fréquemment rencontrée par rapport au nombre des cas de néphronophtise isolée, est en effet présentée par la majorité des auteurs faisant état d'observations semblables, comme une entité particulière. Nous décrirons donc ces cas en un autre chapître. Il va de soi que ce classement est sans doute provisoire, et seule, l'étiopathogénie permettra de situer ces deux affections, l'une par rapport à l'autre.

Quoiqu'il en soit, la symptomatologie clinique, biologique, et "anatomopathologique de la néphronophtise" a permis d'en confirmer le caractère autonome.

G E N E T I Q U E

I - Généralités

La détermination familiale de l'affection constitue un élément particulièrement précieux de diagnostic. Rappelons qu'elle était considérée par FANCONI (27) et ses collaborateurs, comme un critère de définition.

En son absence, l'ensemble anatomoclinique, parfois certes fort évocateur, ne constitue qu'une suspiscion, et l'affirmation diagnostique, y est plus délicate.

Cependant, l'existence de cas sporadiques est très généralement reconnue. D'ailleurs, le caractère récessif autosomique de la transmission qui fut rapidement évoqué, les rendait inélucatables.

De ces deux propositions, deux attitudes différentes en sont résultées :

1 - Certains auteurs ont assimilé ces formes sporadiques à la maladie décrite par FANCONI,

2 - Tandis que d'autres les ont exclues de ce cadre précis. Monsieur ROYER (10) proposant de les accueillir en un cadre d'attente : néphropathies tubulo-interstitielles chroniques primitives non familiales).

Compte tenu de l'important, et difficile problème nosologique que ces formes posent, nous les envisagerons séparément à propos du diagnostic différentiel. Dix-neuf cas non familiaux ont donc été ainsi rapportés dans la littérature.

Les 92 observations rapportées concernent 55 familles comprenant au total plus de 180 enfants, dont 81 sont sains, et 99 atteints. Parmi ceux-ci : 48 filles, 51 garçons.

Une consanguinité a été retrouvée dans 3 familles :

1 famille de FANCONI (27)
1 famille de HOOFT (58)
1 famille de VON-SYDOW (129)

ce qui représente 5,5 % des cas.

Les parents sont en général indemnes de toute néphropathie. Cependant, dans 5 familles, l'un des parents apparemment sain, présente une baisse du pouvoir de concentration des urines sans autre anomalie rénale. Il s'agit de la mère dans :

1 famille de GRUTTNER (45)
1 famille de MANGOS (73)
1 famille de ALEXANDER(1)

du père dans :

1 famille de BROBERGER (12)
1 famille de PEDREIRA (86)

Dans ce dernier cas, d'ailleurs, le père présente, associée au trouble de concentration, une polyurie. Il importe de souligner que semblable situation représente pratiquement 10 % des familles. Or, l'examen de la littérature démontre, que dans l'immense majorité des cas, les investigations concernant les parents se sont limitées à l'étude des antécédents et à la clinique, sans qu'une épreuve de concentration ne soit pratiquée. En conséquence, il apparaît fort probable que l'existence d'une diminution du pouvoir de concentration chez l'un des parents est beaucoup plus fréquente qu'il n'est rapporté.

Enfin, dans une famille de MONGEAU (79) le père est atteint de la même maladie que ses enfants.

II - En faveur d'une transmission récessive autosomique :

L'étude familiale de l'ensemble des cas rapportés, suggère que la transmission se fait dans la majorité des cas selon le mode récessif autosomique. La néphronophtise est en effet considérée par la majorité des auteurs comme une maladie héréditaire n'ayant d'expression que les homozygotes pour un gêne rare non lié au sexe. Plaident en faveur de cette conception :

. la distribution horizontale,
. l'égale fréquence dans les 2 sexes,
. l'existence de consanguinité parentale,
. l'exemple singulier de 2 famille de GATTA (36)

familles non consanguines, dont les parents sont indemnes de toute néphropathie, mais dont les enfants sont atteints. Il se trouve que ces familles sont doublement liées : les 2 pères sont frères, les deux mères sont soeurs. Constatons cependant que le nombre d'enfants atteints est particulièrement important : 4/5.

Le défaut de concentration isolé des urines chez l'un des parents d'enfant atteint ou chez d'autres membres de la fratrie semblerait indiquer que les hétérozygotes peuvent avoir une atteinte réelle. Toutefois, ce fait peut recevoir une interprétation différente (paragraphe suivant).

Le rapport entre le nombre d'enfants sains et le nombre d'enfants atteints dans les 55 familles rapportées, est approximativement de 1. De plus, plusieurs de ces enfants sains, n'ont point encore atteint l'âge auquel survient la maladie chez les autres membres de la famille. Théoriquement, le rapport entre enfants sains et atteints est de 1/4 dans les affections qui se transmettent sur le mode récessif autosomique. En fait, comme le suggère MANGOS (73), cette différence de probabilité tient à une erreur d'appréciation. Du fait du terme familial qui s'attache à la néphronophtise juvénile, les cas sporadiques ne peuvent être ainsi désignés, et échappent souvent. En effet, rappelons, à titre d'exemple, que dans une famille de 4 enfants, donc de dimension

plus que moyenne, nés de parents hétérozygotes, la probabilité pour qu'il n'y ait aucun enfant atteint est de 81/256 et la probabilité pour qu'il n'y ait qu'un seul (cas sporadique) est de 108/256.

Ainsi dans notre présente série 19 cas sur 99 (20 % des cas) seulement sont des cas sporadiques. Ajoutons en outre, que dans certaines familles, le nombre d'enfants sains n'est pas précisé.

Des anomalies associées, qui souvent plaident en faveur de la récessivité ont été décrites.

- anomalies oculaires : anomalies des vaisseaux cornéens dans un cas de NORDIO (83) entrant dans le cadre d'un état prédiabétique.

  Nystagmus congénital dans le cas de Srivastava (118)
  Nystagmus congénital et mydriase droite dans le N° 1 de SWORN (122), astigmatisme dans le cas N° 2.

- anomalies neurologiques : hypoacousie neurogène gauche dans le cas N° 1 de LJUNGQUIST (68), retard mental dans le cas N° 1 de GISELSON (41). Quant à l'encéphalopathie présentée par le cas N° 3 de ALEXANDER (1), elle est acquise : anoxie néo natale.

- signalonsen outre la polydactylie que présente le malade de BOLETTI (11).

Parfois, des anomalies d'ordre congénital sont retrouvées dans la famille : bec de lièvre et fente palatine dans la famille 1 de FANCONI (27) ; retard mental chez les cousinsgermains dans la famille de VON-SYDOW ; cardiopathie congénitale chez un frère de la famille N° VI de ROYER (101).

Enfin, l'association à une hérédodégérescence, choriorétinienne (dégénerescence tapéto-rétinienne, rétinite pigmentaire) est peut être plus qu'une association simple, et constitue une entité nouvelle. Quoiqu'il en soit le problème nosologique qu'elle pose est extrêmement difficile à cerner. Nous y reviendrons :

III - En faveur d'une transmission dominante autosomique :

Prend ici sa place, l'admirable travail conduit en Suède par VICTORIN (127) et ses collaborateurs (1970).

Dix huit cas de néphronophtise ("cas index") furent uniquement en Suède, réunis par ces auteurs, ces 18 cas appartenant à 18 familles différentes. Chacune d'entre elles fut soumise à des investigations systématiques. Ces investigations consistaient :

1°/ - En un réexamen minutieux, des antécédents, des observations cliniques, des éléments anatomo-pathologiques, des individus décédés, de ces familles.

2°/ - 15 parents et 9 frères et soeurs de "cas index" furent soumis à un programme complet comprenant : examen physique, clearance de la créatinine, épreuve de concentration, ionogramme sanguin, compte hématies - leucocytes minute, albuminurie, dosage de l'hémoglobine, vitesse de sédimentation, examen des urines.

Quant aux autres membres de ces familles, ils ne furent soumis qu'à une partie de ce programme, généralement : pouvoir de concentration , examen des urines.

De cette étude, les constatations suivantes ont été tirées :

1°/ - 6 adultes appartenant à la génération parentale : 2 pères, 2 mères, 2 tantes, sont morts en insuffisance rénale.

Ces cas étaient considérés comme des glomérulonéphrites chroniques.

En fait, l'analyse des éléments cliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques les concernant suggère hautement la possibilité d'une néphronophtise.

D'autre part, parmi les adultes systématiquement explorés, deux d'entre eux, présentaient une diminution significative de la clearance de la créatinine et de l'osmolarité urinaire.

2°/ - Concernant la fratrie des 18 "cas index", sur 34 frères et soeurs, 5 ne purent être explorés, mais l'un d'entre-eux était connu comme urémique. 7 néphronophtises furent individualisées tant au plan clinique, paraclinique, qu'anatomopathologique. 2 sujets enfin présentaient une diminution significative de la clearance de la créatinine.

Au total, fait fondamental, une distribution verticale de l'affection s'avèrerait probable dans 8 de ces 18 familles.

Ce fait, se trouve renforcé, pour les auteurs de ce travail, par les éléments suivants :

1/ l'âge maternel à la naissance des enfants malades, ne diffère pratiquement pas de la moyenne générale.

2/ l'utilisation d'une méthode statistique dite directe méthode d'Apert-Bernstein consistant à déterminer si le nombre d'enfants malades observés correspond en fonction d'une hypothèse génétique donnée au nombre théorique attendu a montré que dans l'hypothèse d'une transmission dominante, le nombre d'enfants affectés s'écarte de moins d'une déviation standard du nombre théorique. En revanche dans l'hypothèse d'une transmission récessive (toujours autosomique), la différence, est de l'ordre de 2 déviations standard et demi.

3/ aucune de ces 18 familles ne présentent un caractère quelconque de consanguinité.

En conclusion, compte tenu :

1°-d'une distribution verticale souvent constatée,

2°-du grand nombre d'enfants des deux sexes affecté

3°-de l'absence de consanguinité dans cette série,

4°-du fait qu'en aucun cas, la maladie ne s'est manifestée chez les deux parents à la fois.

les auteurs pensent qu'une transmission dominante est possible.

Ce dernier point, appelle un commentaire, Pour MANGOS (73), un trouble de concentration chez l'un des parents, est la marque d'un état hétérozygote. Pour VICTORIN (127), au contraire, le fait que le trouble de concentration, ne soit jamais retrouvé chez les 2 parents à la fois, plaide contre cette conception, et est en faveur d'une dominance à expressivité variable : maladie plus sévère chez l'enfant que chez l'adulte.MONGEAU (79) à propos d'un cas ou le père est atteint de la même maladie que ses enfants, parlait déjà en 1967 d'une possibilité d'une tare incomplètement récessive, voire dominante.

En conclusion, notant qu'il n'est nullement choquant qu'une même maladie se transmette selon deux modes génétiques différents, nous soulignerons le haut intérêt d'une enquête telle que celle menée par les auteurs suédois, seule à même de lever les inconnues. Connaître le mode de transmission de la maladie au sein d'une famille est particulièrement utile quant au choix d'un donneur éventuel lorsqu'une transplantation rénale est projetée.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Lorsqu'elle est complète, elle est si caractéristique qu'elle permet d'évoquer cliniquement l'affection (P.ROYER).

I - Allure évolutive globale :

Deux caractéristiques d'ordre évolutif doivent être mises en exergue, tant elles sont importantes :

- La notion d'intervalle libre de plusieurs années entre la naissance et le début apparent de la maladie.

- La notion d'un intervalle d'une ou plusieurs années entre l'apparition des troubles de concentration des urines et la survenue de l'insuffisance rénale globale.

Cette évolution progressive et insidieuse très évocatrice permet de décrire une phase de début où la symptomatologie clinique et biologique est assez pauvre se limitant à un défaut de concentration avec polyurie-polydipsie, et une phase secondaire ou apparaissent peu à peu les autres signes d'insuffisance rénale globale.

II - Clinique :

A-l'âge de début :

Les premiers signes de la maladie étant insidieux, ils n'attirent généralement pas l'attention mais, ils peuvent être retrouvés à l'interrogatoire à postériori. Il en résulte que l'âge de début est entaché d'une grande imprécision dans de nombreuses observations. Donnée d'anamnèse, il est de plus fonction de la suggestivité de chacun.

Cet âge de début est précisé dans 84 cas sur 92. Il s'agit toujours d'enfants de moins de 15 ans sauf dans 2 cas (50 et 75). Dans le cas 75 de GISELSON il s'agit d'ailleurs d'une maladie découverte lors d'un examen systématique(le frère étant atteint) et saisie véritablement à son tout début. MONGEAU (79) ne précise pas la date exacte de début de l'affection dans ses observations; nous ne les avons donc pas incluses dans l'étude de ce point particulier, mais il faut rappeler que l'une d'entre elles concerne un adulte décédé à 51 ans, et chez qui 'le début est nettement antérieur à l'insuffisance rénale". Quant au cas 76 de SRIVASTAVA (118) la polyuro-polydipsie a été révélatrice mais aurait de toujours existée selon les parents de ce petit garçon de 4 ans 1/2 en grande insuffisance rénale.

Cet exemple souligne les difficultés d'interrogatoire. Nous considérons ici, qu'il s'agit d'une révélation très précoce de la maladie antérieure à 1 an.

Nous avons rassemblé dans le tableau n°1 le nombre de cas correspondant à chaque tranche d'âge. Puisqu'il s'agit d'une affection juvénile, nous avons choisi des tranches d'âge de 1 an. Toutefois, eu égard, au caractère très lentement progressif du début, à l'imprécision dont sa date est entachée, ces tranches d'âge sont-elles un peu trop étroites. Quoiqu'il en soit, elle donne un ordre d'idée relativement satisfaisant. Ainsi ce tableau permet de constater :

1°/ - que les âges extrêmes de début s'échelonnant entre 6 mois environ dans 4/84 cas soit 4,7 % des cas (14-36-101) et 19 ans dans 1 cas/84 : 1,2 % (42). Il souligne bien ainsi l'existence d'un intervalle libre entre la naissance et le début apparent de la maladie.

2°/ - Cet intervalle libre est supérieur ou égal à 1 an dans 80/84 cas soit 95 % des cas.

Il est compris entre 2 et 7 ans dans 50% des cas : entre 2 et 12 ans dans les 3/4 des cas, exactement 72 %. Il n'excède 12 ans que dans 5/84 cas soit 5,5% des cas.

3°/ - Enfin, le calcul de l'âge moyen de début est de 5 ans 2/12

B - Les symptomes révélateurs :

La polyuro-polydipsie est souvent le premier symptome qui attire l'attention, si bien que dans un certain nombre de cas, le diagnostic initialement porté est celui de diabète insipide néphrogénique. La soif et (ou) la polyurie ont été révélatrices de façon isolée ou associée à d'autres signes dans 63/91 cas soit 69,2 % des cas.

Parmi les autres signes révélateurs, on trouve de façon isolée ou associée à d'autres troubles et notamment la polyuro-polydipsie :

1- La paleur ou l'anémie dans 39/91 cas = 43 % des cas.

2- L'anorexie dans 9/91 cas soit 9,9 % des cas

3- Les vomissements dans 7/91 cas soit 7,7 % des cas.

4- Souvent contingente à la polyuro-polydipsie, l'énurésie est retrouvée 7/91 cas (7,7 % des cas).

5- L'examen systématique de la fratrie d'une sujet atteint a permis 7 fois / 91 de diagnostiquer la maladie (7,7 % des cas).

6- 6 fois sur 91 le retard staturo-pondéral a retenu l'attention soit dans 6,6 % des cas. Eu égard à la fréquence de ce symptome dès le premier examen, on peut s'étonner de ce faible taux.

7- La découverte d'une albuminurie a été 6 fois révélatrice (6,6 % des cas).

8- L'asthénie est 4 fois retrouvée :
(4/91 = 4,4 % des cas).

9- Les convulsions également 4 fois (4,4 % des cas)

10- Les céphalées et les douleurs musculaires 3 fois sur 91 soit 3,3 % des cas. Le coma ou la dyspnée 2/91 fois chacune (2,2 % des cas).

Enfin, n'ont été qu'une seule fois retrouvée : la tétanie, la cyanose et surtout l'hypertension artérielle, ce fait apparaissant comme une caractéristique de la néphronophtise (1,1 % des cas).

La polyuro-polydipsie et l'anémie sont donc les symptomes qui ont le plus souvent attiré l'attention.

C - La polyuro-polydipsie :

La polyuro-polydipsie est pratiquement toujours retrouvée au cours de l'évolution de l'affection. Ainsi sur 92 cas le symptome est précisé 84 fois, et sur ces 84 cas, il est présent 80 fois soit dans 95,2 % des cas. C'est le signe le plus caractéristique de la phase de début. Ainsi que le démontrent certains cas très tôt dépistés : (41) un examen systématique ayant été pratiqué dans la fratrie du sujet atteint, il évolue souvent isolément pendant un temps variable, parfois de plusieurs années, dans la première décade de la vie, avant que d'autres symptomes apparaissent.

Elle persiste pendant presque toute la durée de la maladie. Cependant, elle a en général tendance à diminuer au moment ou l'insuffisance rénale se fait particulièrement sévère.

Ignorée, la polyurie entraîne souvent chez le petit enfant des épisodes de déshydratation avec leur cortège d'accès fébriles inexpliqués, de troubles digestifs non spécifiques : anorexie, vomissements, constipation. L'énurésie avec parfois d'ailleurs vessie radiologiquement augmentée de volume (40) est également contingente.

Le volume de la diurèse est en général de 2 à 3 L par jour, rarement plus.Ce caractère modéré de la polyurie la différencie de celle beaucoup plus élevée des diabètes insipides néphrogéniques ou d'origine centrale. Cependant, l'erreur est souvent commise au début. Ceci est grave car le pronostic des 2 maladies est entièrement différent.

Ce trouble est si caractéristique que lorsqu'il est absent, 1 cas de ROYER (101), les 2 cas de LJUNGQUIST (68), 1 cas de MONGEAU (79), on peut considérer que l'affection est très atypique, même s'il existe un trouble de concentration des urines comme c'est le cas dans ces 4 observations.

D - l'anémie :

Elle apparaît également très fréquente. Sur 92 observations, ce symptome est précisé 81 fois (soit 88 % d'entre-elles). Sur ces 81 cas, l'anémie est retrouvée, il est vrai à des moments très variables de l'évolution dans 75 cas, soit 93,6 % de ceux-ci.

Donc dans l'ordre de la fréquence, ce symptome se place pratiquement sur un pied d'égalité avec la polyuro-polydipsie.

Dans l'ordre des dates d'apparition, il apparaît après elle. En effet, lorsque l'altération de l'état rénal se limite à ce déficit,de la fonction tubulaire distale, l'anémie semble absente (41). En revanche, lorsque l'affection se précise et qu'apparaît par exemple une diminution fut-elle peu importante d'une clearance glomérulaire, l'anémie se manifeste (134). En conséquence, elle est moins précoce et moins spécifique de l'affection, et elle doit être interprêtée en fonction du stade évolutif de la maladie. Nombreux sont en effet, les cas où les malades sont examinés à une phase tardive, et pour eux, il est impossible de préciser la date d'apparition exacte de ce symptome.

Quoiqu'il en soit , discrète au début, elle a tendance à s'accentuer brusquement lors de la phase terminale. C'est une anémie habituellement normochrome, normocytaire, sans signe d'hémolyse, avec érythroblastose médullaire normale ou diminuée.

E - Le retard staturo-pondéral :

Il est présent dans 60/85 cas où le poids et la taille sont précisés, soit 70,5 % des cas.

Son importance et son allure évolutive sont variables. Il va du simple retard staturo-pondéral au véritable nanisme. L'hypotrophie pondérale avec déficit de plus de 10% du poids par rapport à la taille s'ajoute quelquefois au retard statural. Il n'y a pas de parallèlisme entre l'importance du retard pondéro-statural et la précocité du début ou l'importance de l'insuffisance rénale. Il peut être noté dès le début ou après plusieurs années d'observation.

F - Le squelette :

Il est souvent le siège d'anomalies lorsqu'il y a retard staturo-pondéral. Cependant, on trouve des anomalies radiologiques dans 5 cas ou ce retard staturo-pondéral est absent.

L'état du squelette est précisé dans 60 cas. Des lésions radiologiques sont retrouvées dans 30 d'entre eux, donc exactement dans 50 % des cas, Il s'agit :

1/ - d'un aspect d'ostéodystrophie dans 17 cas soit 28,3% des cas.

2/ - dans 8/60 cas soit 13,3 % des cas, il s'agit d'un rachitisme.

3/ - enfin, dans 6/60 cas, c'est une ostéoporose qui est retrouvée : 10 % des cas.

Si dans les observations les plus récentes, l'état du squelette est généralement précisé,il n'en a pas toujours été ainsi. Dans la série ici réunie, il n'en est point fait état dans 34,8 % des observations. En conséquence, un certain nombre de lésions sont passées inaperçues. C'est ce que confirme l'étude anatomique où 6 cas d'ostéose scléreuse parathyroidienne typique ont été retrouvés. Dans 3 cas, le squelette apparaît pourtant normal.

L'autopsie a également mis en évidence une hyperplasie parathyroidienne dans 8 cas. Dans ce groupe on retrouve 5 des 6 cas d'ostéose fibreuse sus mentionnés. L'hyperplasie parathyroidienne retrouvée anatomiquement a eu des conséquences particulièrement importantes dans le cas n°1 de LJUNGQUIST (68) : hypercalcémie avec calcifications métastatiques.

G - La tension artérielle :

C'est une caractéristique essentielle de la maladie. La tension artérielle est normale à la phase de début et au cours de l'évolution. Toutefois, elle peut augmenter à la phase terminale. Une HTA est ainsi retrouvée dans 15 cas sur 83 où la TA est consignée. Ceci représente 18 % des cas.
Elle s'accompagne d'une hypertrophie cardiaque retrouvée anatomiquement dans 3 cas.

H - Signes neurologiques :

FANCONI avait noté dans sa publication initiale 4 fois sur 8 cas l'existence de crises convulsives.
Cette fréquence importante ne devait pas dans les observations ultérieures recevoir confirmation.

En effet, sur nos 92 observations, les crises convulsives ne sont citées que 11 fois soit dans 12 % des cas. De plus, dans 5 cas, il s'agit de crises convulsives terminales donc sans aucune espèce de spécificité. En ce qui concerne les 6 autres cas, leur cause est souvent mal précisée, et elles ne permettent pas de conclure à une atteinte neurologique particulière associée à la néphropathie (100).

La tétanie est quant a elle signalée dans 7/92 cas; soit 7,7 % des cas. Elle est liée à l'hypocalcémie.

La phase terminale est fréquemment précédée d'un coma comme dans les autres insuffisances rénales chroniques.

I - Faits négatifs importants :

Il n'existe jamais d'hématurie macroscopique de troubles mictionnels, (en dehors de l'énurésie secondaire dont l'étiologie est aisément explicable), d'oedème, de gros reins palpables, tous éléments qui contribuent à conférer à cette néphropathie son profil particulier.

Au total, il s'agit d'un ensemble suffisamment évocateur pour que l'on puisse suspecter le diagnostic cliniquement. La notion familiale, l'intervalle libre entre la naissance et les premiers signes, la longue évolution sur un mode mono-symptomatique à type de polyuro-polydipsie notamment, en sont les critères majeurs.

III - Biologie

Les techniques usuelles mettent en évidence une symptomatologie biologique témoin d'une atteinte tubulaire distale dont la baisse du pouvoir de concentration des urines représente le stigmate essentiel sinon exclusif. Progressivement, cette symptomatologie fondamentale se complètera, pour aboutir aux signes classiques de l'insuffisance rénale globale.

La majorité des cas de néphronopthtise publiée et ici répertoriée, a été observée à un stade évolué de la maladie. Il importe de tenir compte de ce fait quant à l'interprétation du profil biologique de la maladie.

A - Baisse du pouvoir de concentration des urines :

C'est la cause du syndrome polyuro-polydipsique. En conséquence, comme lui, c'est aussi le symptome le plus précoce. Dans certains cas privilégiés, très tôt dépistés, on constate un trouble de concentration sans polyuro-polydipsie, ou avec une polyuro-polydipsie très discrète (42 - 68 - 41 - 79).

On constate ainsi que le trouble peut rester isolé pendant plusieurs années.

La pitressine ne le corrige pas.

Il est constant, puisqu'il a été retrouvé dans tous les cas où l'on a pu pratiquer une épreuve de restriction hydrique : 55/55 cas. En outre, dans les observations où cette épreuve n'a pu être effectuée, on signale toujours une hyposthénurie (densité des urines n'excédant pas 1010).

En hydropénie, la densité maxima des urines est de :

1021	: dans 1 cas
1016 à 1020	: dans 5/55 cas
1011 à 1015	: dans 14/55 cas
1006 à 1010	: dans 30/55 cas
1005	: dans 5/55 cas

Cette baisse du pouvoir de concentration est en conséquence très nette, cependant, elle n'atteint pas les valeurs extrêmes que l'on peut rencontrer dans les diabètes insipides, néphrogéniques notamment.

Au cours de l'évolution, ce trouble a tendance à s'aggraver comme le prouvent les épreuves de VOLHARD itératives qui ont pu dans quelques cas être pratiquées (42 - 45 - 79).

En privation hydrique, la clearance de l'eau libre est diminuée comme a pu le montrer NORDIO (83). Dans un de ses cas, la capacité maximale de réabsorption de l'eau libre est de 0,63 ml/mn/1,73 m^2. Cet auteur a également étudié les effets de la prednisone et du chlorothiaside associés à l'hydropénie. La clearance de l'eau libre et de + 0,37 et + 0,17 ml/mn/1,73 m^2 dans chacun de ces cas.

Lorsque l'épreuve de VOLHARD a pu être effectuée à la phase de début, le défaut de concentration est isolé, mais à une phase tardive, un trouble de la dilution peut être noté, comme dans toute insuffisance rénale globale. Ainsi le pouvoir de dilution est normal dans 26/41 cas, perturbé dans 11/41 cas, normal puis perturbé dans 4/41 cas (respectivement 63,26,8 et 9,7 % des cas) Toutefois, en un cas similaire de diagnostic très précoce GISELSON (41) rapporte pour l'un de ces malades, une diminution simultanée à la fois des pouvoirs de concentration de dilution et d'acidification de l'urine.

B - Fonctions tubulaires plus spécifiquement proximales :

L'amino-acidurie est normale ou quelquefois un peu basse dans 30/34 cas où elle est étudiée.
MONGEAU (79) signale une augmentation du taux de proline, KOBAYASHI, une légère augmentation de la sérine et du glycocolle dans son cas n°1 (66).
GISELSON (41) quant à lui, grâce à des techniques de haute précision met en évidence une élévation de la sérine, de la valine, de la proline dans son cas n°1; dans son cas n°2 une excrétion urinaire accrue de la thréonine, de l'acide glutamique, du glycocolle, de l'alanine, de la lysine, de l'histidine, de l'arginine, de la citrulline et de la cystine.
Fait fondamental, dans ces 2 cas, le pouvoir de résorption tubulaire s'avère déprimé pour tous les acides aminés.
Précisons que cette enquête a été menée en dehors de l'insuffisance rénale, et que le taux des acides aminés sériques vérifié pour le cas n° 2 était normal. Cet auteur a d'autre part étudié l'aspect électrophorétique des protéines urinaires (ceci dans le cas n°2). Celui-ci signe une altération tubulaire, la concentration relative de l'albumine, étant seulement aux environs de 20% du total des protéines urinaires.
D'autre part, ce profil est similaire à celui présenté par un syndrome de Lowe (syndrome oculo-cérébro-rénal) dont on sait qu'il se caractérise par un trouble tubulaire proximal. De plus, la concentration (accrue) du lyzozyme urinaire est voisine chez ces deux malades. Précisons que le taux sérique du lyzozyme était normal.

La glycosurie : cette recherche a été effectuée dans 33 cas ; une glycosurie est retrouvée dans 7 cas (soit 21,2 % des cas).

Elle est passgère, peu importante dans 5 cas. Elle a été retrouvée quelques mois avant l'urémie, dans le cas N°1 de GISELSON, ce, grâce aux méthodes usuelles. Dans son cas n°2 d'une néphronophtise diagnostiquée à sa phase de début, cet auteur met en évidence une glycosurie croissante grâce à la méthode de l'exokinase.

Métabolisme phospho-calcique, métabolisme osseux et fonction tubulaire proximale :

Précisons en préambule à cette question que :

1/ Aucun cas de phosphaturie permanente n'a été signalé

2/ La calciurie est normale ou basse dans les 20 cas ou elle est signalée.

Quant à la phosphatémie, sa signification est difficile à apprécier. On sait que l'absence de taux pathologique de phosphore (et de calcium) ne doit pas exclure un rachitisme ou une ostéomalacie. Des signes radiologiques, des taux élevés d'hydroxyproline urinaire et de phosphatase alcaline sérique peuvent coexister avec une calcémie et une phosphorémie normale.

A ce propos, pour GISELSON, le taux élevé d'hydroxyproline urinaire, ne doit pas être attribué à l'altération tubulaire proximale possible ou probable, vu que le taux de résorption des peptides comportant de l'hydroxyproline est physiologiquement peu important et beaucoup plus faible. par exemple, que celui du lyzozyme.
Mais c'est l'activité métabolique même de l'os qui en est responsable. Cette explication vaut également pour les taux élevés de mucosaccharides urinaires, retrouvés par cet auteur chez ses 2 patients.

Des troubles de croissance squelettique sont donc communs chez les patients ayant une néphronophtise. Vu que la plupart de ces malades sont en urémie avec rétention phosphatée, les taux élevés de phosphatases alcalines et les modifications osseuses ont été attribuées à une insuffisance glomérulaire avec hyperparathyroïdisme secondaire. Toutefois, il convient de noter qu'il n'est pas toujours possible de distinguer entre les modifications osseuses précoces de "type glomérulaire" et celles de"type tubulaire" d'un rachitisme rénal. Un traitement par la vitamine D pourrait être dès lors envisagé chez les jeunes patients présentant trouble tubulaire proximal et troubles de croissance squelettique;

Pour clore, citons les constatations de KOBAYASHI (66) : la cléarance du phosphore était normale chez son premier patient, diminuée de moitié chez le second, tandis que le TRP était très bas dans les 2 cas.

Le Tm du PAH est nettement abaissé dans 10/11 cas où il est étudié. Mais là encore, il est difficile de savoir s'il s'agit d'un trouble précoce évoquant une atteinte tubulaire importante, car tous les cas où il est étudié, comprennent une chute nette des clearances glomérulaires. Dans 1 cas (47) le Tm PAH,comparé à la clearance de l'inuline montre qu'il existe une diminution de la filtration glomérulaire alors que l'excrétion tubulaire est normale.

C - Autres fonctions tubulaires

Le sodium plasmatique est dans les limites de la normale à la phase de début. Il peut toutefois s'élever lors des épisodes de déshydratation. A la phase terminale la natrémie est éminemment variable. On trouve dans la littérature 13/48 cas d'hyponatrémie et 6/48 cas d'hypernatrémie. Un syndrome de perte de sel a été retrouvé dans 4 cas (42-73-86-118),il s'accompagne d'hypéraldostéronurie (73).

Une hypokaliémie, souvent modeste et passagère est signalée dans 8/43 cas. Cependant, dans l'un d'entre eux (73) une fuite potassique urinaire a été mise en évidence et a nécessité une supplémentation permanente de sel de potassium.
L'hyperkaliémie : 14/43 cas, est en général modeste et n'est notée que dans le cadre de l'insuffisance rénale terminale.

Une hypocalcémie est signalée dans 17/54 cas soit dans 31,4 % des cas ou la calcémie est notée. Elle fait parfois partie, voire souvent, du tableau d'insuffisance rénale globale.

Une acidose métabolique d'origine rénale existe dans de très nombreux cas. Il s'agit en général d'un trouble tardif contemporain de l'insuffisance rénale globale ou d'un état de déshydratation. Le plus souvent c'est une acidose hyperchlorémique. FANCONI (27) dans sa publication initiale, signale que la régulation de l'équilibre acido-basique est très tôt perturbée.

Quelques auteurs ont pu également étudier la fonction rénale d'excrétion des ions H + et l'ammoniogénèse après épreuve d'acidification par le chlorure d'ammonium BROGERGER (12) trouve dans le cas où les fonctions glomérulaires sont encore peu perturbées, un défaut discret d'acidification des urines et de l'ammoniogénèse. CHRISTIAENS (14) à propos de 4 cas, trouve une chute des index de clearance d'Elkinton dans 2 cas, une augmentation correcte de l'acidité titrable dans 3 cas, une chute du Ph sanguin dans les 4 cas. Il n'a pu préciser les possibilités de l'ammoniogénèse et n'a pas retrouvé de fuite urinaire de bicarbonates. Il conclut à un respect relatif de la fonction rénale d'excrétion des ions H +.

NORDIO (83) note également dans 2 cas l'absence de fuite urinaire de bicarnates et la chute de l'index de clearance d'Elkinton (cl H +).

KOBAYASHI (66) relève une réponse normale quant au pH urinaire après charge par le chlorure d'ammonium, concernant son premier malade. En revanche, l'équilibre acido-basique du second est légèrement perturbé. L'index de clearance de l'ion hydrogène était bas dans les 2 cas. Le rapport clearance de l'ion hydrogène sur clearance de la créatinine était normal dans le cas n°1, élevé dans le cas n°2. Ces résultats correspondent là aussi à une maladie rénale généralisée selon Elkinton.

GISELSON (41) constate, que le défaut d'acidification chez son malade n°2 se constitue parallèlement au défaut de dilution et de concentration.

Eu égard au petit nombre de cas étudiés, il est difficile de conclure, quant aux conditions d'acidification de l'urine lors de la phase de début. Des études telles que celles menées par BROBERGER ET GISELSON chez des sujets où le diagnostic a été tôt porté, sont donc particulièrement souhaitables.

D - Les fonctions Glomerulaires :

Elles restent longtemps normales et les clearances glomérulaires ne s'abaissent que progressivement. Ces enfants étant généralement observés à une phase tardive, les clearances glomérulaires qui sont consignées dans la littérature sont abaissées.

Elles sont supérieures à 100 dans 2/50 cas : 4% des cas.Comprises entre 50 et 100 dans 5/50 cas : 10 % des cas .
Entre 30 et 49 dans 13 cas : 26 % des cas.
Inférieures à 30 dans 30 cas soit 60% des cas.

L'azotémie apparaît être un point de repère plus aisé pour juger les fonctions glomérulaires. En fait, on sait qu'il est chargé d'inexactitude car l'azotémie est extrêmement variable d'un jour à l'autre, et chez un même malade, du fait de nombreux facteurs intercurrents, et notamment de la déshydratation chronique de ces enfants qui la majore.

On remarque cependant qu'au début de l'affection, l'azotémie est normale ou un peu élevée, et qu'elle augmente progressivement au cours de l'évolution.

Elle atteint ainsi des chiffres supérieurs à 1 g dans 46/68 cas soit 67,6 % des cas. Cependant que des chiffres inférieurs à 0,50 g ont été retrouvés dans 22/68 cas, soit dans 32,3 % des cas.

L'hypocalcémie, l'acidose, témoignent aussi de la survenue de l'insuffisance rénale chronique, de même que l'hyperphosphorémie dans 30/42 cas. Mais nous ne devons pas perdre de vue que ces éléments ne sont peut être pas la seule explication à la symptomatologie osseuse.

E - Les signes urinaires

En dehors de la polyurie hypotonique, ils sont extrêmement pauvres.

La protéinurie est modérée inférieure à 1 g/ 24 heures en général, souvent intermittente, ou n'apparaissant que secondairement au cours de l'évolution. Elle est cependant relativement fréquente, puisqu'on la retrouve à un moment donné de l'évolution dans 58/86 % des cas. Elle n'entraîne pas de modification de l'équilibre protidique plasmatique.
Caractéristique fondamentale de la maladie, les culots de centrifugation urinaires répétés et la numération des éléments figurés dans l'urine sont normaux. On ne retrouve jamais les signes présents ou passés d'infection urinaire, sauf dans 1 cas de VON SYDOW (129) où il existe une pyurie. Dans le cas de HOOFT, la pyurie est secondaire aux manoeuvres urologiques. Tout au plus retrouve-t-on quelques hématies (79) ou quelques cylindres granuleux (40), voire quelques leucocytes (79).

Ajoutons à ce qui vient d'être dit, que l'hématurie macroscopique est démontrée dans 2/85 cas, que la leucocyturie apparaît en général normale, sauf pour les deux cas de pyurie déjà signalés et 2 cas,respectivement de MANGOS et de CHIPAIL, ou elle est augmentée.

RADIOLOGIE

L'exploration de l'appareil urinaire, soit par urographie, soit par examens urologiques, soit par artériographie, soit par plusieurs de ces méthodes a été pratiquée 55 fois.

I - Etude de la hauteur rénale.

Bien que macroscopiquement, les reins soient toujours diminués de volume, on ne retrouve une diminution symétrique de la hauteur des ombres rénales sur les clichés sans préparation, ou après opacification des voies excrétrices que dans 17/39 cas où ce signe a été recherché, soit dans 43,6 % des cas. On peut observer quelquefois une diminution progressive de la hauteur des ombres rénales au cours de l'évolution.

L'absence de calcification radiologiquement visible est la règle. 26 fois elle est signalée de façon explicite.

La forme dee ombres rénales est toujours normale dans les cas où elle est précisée sauf dans un cas de GIBSON où les contours sont irréguliers (40).

II - Etude des voies excrétrices :

Elle a pu être effectuée 21 fois par urographie intraveineuse. Par ailleurs, les voies excrétrices ont été opacifiées par urétéropyélographie rétrograde dans 14 cas.
4 cas ont été explorés par l'une ou l'autre méthode. Les voies excrétrices ont donc été opacifiées dans 39/92 cas soit dans 43% des cas. Dans 1 cas, on précise qu'il n'y a pas de signes d'uropathie malformative.

Parmi ces 39 cas, 31 fois l'aspect des voies excrétrices est normal soit dans 79,4 % des cas. 8 fois il existe des anomalies mineures.

A l'U.I.V. : discrète hypotonie calicielle dans 1 cas.
légère hypotonie pyélique dans 1 cas,
Discréte amputation calicielle et distorsion calicielle dans 1 cas.
1 fois la lésion est plus importante : hydronéphrose bilatérale (40).
A l'UPR : calices, bassinet rétractés à droite, cavités un peu déformées à gauche dans 1 cas.
Atrophie pyélo calicielle droite dans 1 cas
Reins contractés dans 2 cas.

Une cystographie a été faite dans 10/92 cas. Elle est strictement normale dans 6 cas. Il n'y a pas de reflux vésico urétéral dans 9 cas/10.

Dans 3/10 cas, la vessie est augmentée de volume (40) dans 1/10 cas; il existe un reflux urétéral droit épisodique, passif, sans dilatation de l'uretère.

La cystoscopie est normale dans les 5 cas ou elle a été effectuée.

L'urographie intraveineuse n'est certes pas un examen majeur dans le cadre des néphronophtises. Il peut cependant rendre des services. SIAO préconise chez le patient urémique, l'utilisation de 100 à 200 ml de produit de contraste, (urographie de saturation), en fonction du poids du malade, avec prise de tomographie si nécessaire.

EVOLUTION - PRONOSTIC

Le pronostic est toujours fatal, l'évolution se faisant inéxorablement vers l'insuffisance rénale chronique aboutissant à la mort.

Il existe quelques petites variations dans les shémas évolutifs rencontrés d'autant que de nombreux cas ne sont dépistés que tardivement, et que la période de début ne peut être décrite qu'à travers l'interrogatoire.

Une notion fondamentale ressort toutefois de l'analyse de ces observations : l'existence d'un intervalle d'une ou plusieurs années entre l'apparition du trouble de concentration des urines ou la polyuro-polydipsie et la survenue de l'insuffisance rénale globale. Cet intervalle a pu être approximativement évalué dans 74 cas : Il est supérieur à 2 ans dans 55/74 cas soit dans 74,3%. Il est supérieur à 5 ans dans 25/74 cas soit dans 33,8 % des cas. Il est inférieur à 1 an dans 11/74 cas, soit dans 14,8 % des cas.

63/92 observations concernent des enfants décédés au moment de la publication soit dans 68,4 % des cas. A propos, de ces 46 cas, nous avons représenté au tableau n°2 le nombre de décès correspondant à chaque tranche d'âge. Nous y constatons :

- que les âges extrêmes vont de 1 ans et 4 mois à 27 ans. Le décès le plus précoce a été rapporté par GATTA (36). L'existence d'un intervalle aussi bref entre premières manifestations et issue fatale, apparaît comme une notion nouvelle par rapport aux cas antérieurement publiés. Cependant, le fait a également été vérifié dans le service du Professeur ROYER.

- que la majorité des décès sont survenus entre 6 et 16 ans (52/63 cas soit dans 82,5 % des cas).

- l'âge moyen de la mort est de 10 ans 9/12.

- qu'il n'y a que 5 cas où le décès soit survenu au delà de 16 ans = 7,9 % des cas.

Dans 60/92 observations précisant les âges de début et les âges de décès on peut calculer que la survie moyenne à dater de l'âge où furent notés les premiers signes de la maladie est de 5 ans 4/12 ce qui souligne le sombre pronostic de cette affection.

En l'absence d'un traitement étiologique, seul est possible un traitement symptomatique de l'insuffisance rénale.

Le seul espoir que puisse offrir ce traitement est de prolonger la vie des enfants atteints de la maladie. Dans 1 cas du Professeur ROYER (99) une transplantation rénale associée à l'ablation des deux reins malades avait permis une guérison apparemment stable de l'insuffisance rénale avec un recul qui atteignait 3 ans au début de 1965.

ANATOMO - PATHOLOGIE

I - Matériel d'étude

Dans cette série de 92 cas ici réunis, l'examen anatomo-pathologique a été pratiqué 61 fois soit dans 66,3 % des cas. Dans ce groupe l'étude a été faite sur des prélèvements autopsiques dans 41/61 cas soit dans 67,4 % des cas; sur des prélèvements biopsiques 26 fois/61 soit, dans 42,6 % des cas ; 23 fois il s'agissait d'une ponction biopsie rénale, et dans 3 autres cas d'une biopsie chirurgicale.

L'âge moyen des contrôles biopsiques est de 10 ans 8/12 donc proche de l'âge moyen de la mort et l'on peut considérer qu'ils ont été effectués à un stade avancé de l'affection.

Il s'agit malgré tout d'un matériel hétérogène. L'étude biopsique en particulier ne peut donner qu'une idée parcellaire quant à la diffusion des lésions. Un certain nombre d'entre elles lui échappe telles celles de la médullaire, ou les formations kystiques.
Dans les cas où les deux études ont pu être pratiquées, les lésions objectivées sont certes semblables mais non point superposables. Les lésions kystiques ont été, chaque fois ignorées par la biopsie.

Tous les cas ont été étudiés en microscopie optique.
Deux cas l'ont été également en microscopie électronique (66-86); trois autres cas ont été étudiés en microdissection (60-112).

II - Etude macroscopique des reins.

A - La diminution du volume des reins :

Elle fait partie du tableau initialement décrit par FANCONI(27), ce qui valut également à l'affection le nom de " petit rein contracté idiopathique". Sachant que l'âge du décès des enfants est pour la plupart d'entre eux de l'ordre de 10 ans (6 à 14) le poids de chaque rein est :

compris entre 60 et 90 g dans 8 cas,
entre 30 et 59 g dans 8 cas,
inférieur à 30 g dans 4 cas,
supérieur à 90 g dans 2 cas

Dans 10 autres cas, le poids des reins est dit très diminué sans plus de précision, ainsi que le volume.
Cette atrophie est très variable dans son importance. Tous les degrés d'atrophie sont possibles. Il existe à peu près autant de reins très atrophiques que de reins moyennement ou modérément diminués de volume. L'atteinte est bilatérale et généralement symétrique. Il n'y a que 2 cas sur 22 où l'on signale une assymétrie du volume des reins.

B - Aspect macroscopique :

Il n'existe en général pas d'adhérence capsulaire et ces petits reins sont aisément décapsulables. Il n'y a que 3 cas sur 38 (7,9 %) où la décapsulation est difficile.
La coloration est souvent pâle, la surface un peu granuleuse.

La présence de kystes macroscopiquement visibles ne faisait point partie de la description de FANCONI, mais de nombreux auteurs,ont depuis, noté leur existence. Ils parsèment parfois la surface du rein, ou n'apparaissent qu'à la coupe. Parmi les 38 cas étudiés macroscopiquement post mortem, ils sont retrouvés 24 fois, soit dans 63;1 % des cas.

Leur taille est variable, rarement bien précisée; elle est de l'ordre de 0,1 à 2 mm de diamètre, parfois, plus : 5 mm, 8, voire 10 mm; sur la même coupe on trouve des kystes de taille différente.

Leur siège est uniquement médullaire dans 12/24 cas (50 % touchant alors surtout les pyramides) médullaire et cortical dans 9/24 cas (37,5 %) avec dans 4 cas prédominance médullaire ; à la jonction cortico-médullaire dans 1 cas (41). Leur siège n'est pas précisé dans 2/26 cas. Ils sont en général assez nombreux.

A la coupe, il existe une atrophie diffuse qui en général prédomine sur la corticale. Le cortex est seul aminci dans 8/22 cas où cette lésion est précisée (mesurant alors 2 à 3 mm d'épaisseur). Dans 14/22 cas l'atrophie est cortico-médullaire avec souvent une prédominance corticale. IVEMARK (60) dans ses cas note un respect de l'épaisseur de la médullaire et fait de cette constation, un caractère essentiel de la nephronophtise. Force est cependant de constater dans de fort nombreux cas un amincissement médullaire.

La jonction cortico-médullaire est souvent effacée, irrégulière. Ce fait est rapporté 20 fois sur les 38 cas autopsiques où l'étude macroscopique est rapportée. Dans I cas elle est normale, et dans un second cas, marquée par une série de kystes (41); ailleurs, ce point n'est pas précisé.

L'étude des voies excrétrices est affirmée comme normale, ou implicitement considérée comme telle dans 30 des 38 études macroscopiques (78,9 % des cas dont 63,1 % affirmées). Dans 7 autres cas il existe des anomalies mineures : uretère gauche dilaté dans 1 cas : uretères dilatés discrètement, bassinet augmenté de volume, vessie distendue à parois épaisses dans 2 cas; vessie isolèment augmentée de volume dans 1 cas; bassinets isolèment dilatés dans 2 cas : discrète inflammation pyélique dans 1 cas. Dans 1 seul cas de CHIPAIL (134), il est fait état d'une malformation urologique plus importante :
uretère double et bifide du côté gauche. Quant aux constatations de HOOFT (58) : présence de pus dans la vessie avec pétéchies et aspect inflammatoire des calices et des bassinets résultant d'une infection urinaire, elle-même consécutive à des manoeuvres urologiques.

III - Etude microscopique des reins.

A - Diffusion des lésions.

Celle-ci est tout a fait caractéristique. Elle ne fait en effet défaut que dans 2 cas de CHRISTIAENS où les lésions sont segmentaires à prédominance sous capsulaire ; alternance de zones saineset de zones atteintes dans tous les autres cas.
La destruction du parenchyme rénal est diffuse quoique d'intensité variable d'un endroit à l'autre et d'un cas à l'autre.
IL y a souvent intrication de zones très atrophiques et de zones moins atrophiques.

B - Les lésions tubulo-interstitielles :

Leur prédominance a été remarquée par tous les autres, mais à un stade avancé de la maladie, cette prédominance devient quelques fois très relative et difficile à établir.

C - Les glomérules :

L'intensité des altérations glomérulaires et le pourcentage de glomérules atteints sont variables. Il existe tous les dégrés entre les cas ou la plupart des glomérules sont normaux et ceux où tous sont touchés à des degrés variables par le processus de hyalinisation. Dans 42/55 cas où ces lésions sont étudiées (soit 73,3 %) l'existence de glomérules normaux est relevée. S'il ne sont pas touchés par le processus de hyalinisation, ces glomérules considérés comme normaux, sont quelques fois hypertrophiés ou dilatés, ce, dans 17/42 cas (40%).
Ces dilatations glomérulaires sont rencontrées notamment dans la région sous capsulaire .

A côté de ces faits, IVEMARK (60) à propos de 2 cas de BROBERGER (12) note que certains kystes corticaux sont faits de glomérules dont le floculus est plus ou moins atrophié. Il les considére pour cette raison comme des glomérules dilatés.

L'épaississement pariétal de ces glomérules est variable.
Dans certains cas, l'épaississement est dû à la présence de fibres élastiquesou de réticuline ; il n'est pas PAS négatif. Il n'y a pas de corrélation entre la taille de ces kystes et la nature de l'épaississement pariétal ou le degré d'atrophie du floculus.
Régulièrement sphériques, ils ne communiquent pas avec les tubules, bien que des tubes atrophiés aient pu être identifiés à leur voisinage. Ces faits ont rarement été décrits par la suite.

Les lésions glomérulaires sont en fait caractérisées par une dégénérescence hyaline concentrique à partir de la couche pariétale capsulaire, dont les degrés sont variables.
Différents aspects peuvent se voir sur une même coupe en proportion variable suivant les cas.

Les glomérules les moins atteints sont caractérisés par un épaississement plus ou moins important de la capsule de BOWMAN. qui est lamellaire, entourée d'anneaux concentriques de fibres collagènes, alors que le floculus est intact. Dans un certain nombre de cas, cet épaississement pariétal prend le bleu ALCYAN PAS, ce qui prouve l'existence de mucopolysaccarides neutres.

A un stade plus avancé cette simple sclérose périglomérulaire se complète. Le floculus est envahi par la sclérose à partir de la périphérie. Dans les glomérules les plus atteints, la sclérose envahit le reste du glomérule, la hyalinisation est plus ou moins importante, aboutissant à l'aspect classique du glomérule en pain à cacheter dont le nombre est variable suivant les cas, assez élevé en général.

- Bien que ce soit difficile à codifier on peut qualifier l'atteinte glomérulaire d'importante ou de très importante dans 44/57 échantillons anatomiques soit dans 77,2 % des cas.

- La sclérose périglomérulaire n'existe jamais à l'état isolé.

On n'observe pas de prolifération épithéliale de la capsule de BOWMAN ni de prolifération endothéliale.

Implicitement ou explicitement la plupart des auteurs après HOOFT (58) puis IVEMARK(60) pensent que les lésions tubulaires précèdent les lésions glomérulaires. L'absence de tubes intacts autour de glomérules sensiblement normaux, la prédominance de l'atteinte tubulaire semblent confirmer la nature secondaire des lésions glomérulaires.

Au niveau de l'épithélium de la capsule de BOWMAN et de celui de quelques floculus, des cellules épithéliales de type embryonnaire ont été observéespar GISELSON (41).

D - Les tubes

L'atteinte tubulaire est très importante et de ce fait caractéristique.

Des zones ou les tubes sont atrophiés alternent avec des zones où ils sont dilatés, plus ou moins en amas. De nombreux tubules atrophiques ou hypertrophiques ont une vitrée épaissie de façon irrègulière, massive ou non, PAS positif. Cet épaississement de la membrane basale tubulaire est toujours retrouvé sauf dans 1 cas (101).

Dans 10/61 observations cette lésion n'est pas précisée. Dans 27 cas sur 41, elle peut être qualifiée d'importante soit dans 65,8 % des cas. Dans 15 cas, cette lésion est présente, son intensité non précisée, dans 8 cas elle est notable ou peu importante. Elle prédomine dans la moitié distale du néphron. Certains auteurs la considére comme un élément essentiel du diagnostic anatomique.

L'atrophie tubulaire existe dans tous les cas, et elle peut être qualifiée d'importante ou de très importante dans 43/57 cas soit dans 75,4 % des cas.

La dilatation tubulaire est aussi présente dans la quasi totalité des observations, elle manque dans 3 cas. Elle peut être qualifiée d'importante ou de très importante dans 24/57 cas, soit dans 42,1 % des cas.

Les contours irréguliers des tubules sont difficiles à interprêter dans les trois dimensions, mais ils représentent probablement de multiples diverticules, lésions que nous reverrons (112).

La "macula densa like lesion", lésion tubulaire non spécifique de la néphronophtise, mais rencontrée extrêmement fréquemment dans cette affection, beaucoup plus que dans les autres néphropathies mérite ici d'être soulignée. Il s'agit d'une hyperplasie compensatrice du tubule consistant en un amas de cellules adjacentes, au cytoplasme peu abondant, et au noyau hyperchromatique. Ce groupe de cellules ressemble à la macula densa, mais elles sont localisées dans la partie proximale du tubule ou au niveau de tubes non identifiables (112).

Des études anatomiques plus poussées concernant la néphronophtise, nous dégageons celles pratiquées par IVEMARK (60) et par SHERMAN (112) qui, à certains titres apparaissent comme complémentaires.

IVEMARK (60), grâce à des études de coupes sériées et de micro-angiographies a pu étudier en détail les lésions de chaque partie du néphron. Un certain nombre de ces constatations a pu être confirmé ultérieurement -68- mais de nombreux auteurs font remarquer que l'intensité des lésions rend souvent difficile la reconnaissance des différentes parties du tubule. Les lésions décrites par IVEMARK (60) à propos de 2 cas de BROBERGER (12) sont superposables à celles des premières observations et notamment à celles de FANCONI (27), mais il est le premier à insister sur la présence de cavités kystiques intraparenchymateuses. Pour ces mêmes auteurs les lésions les plus caractéristiques sont celles qui touchent l'anse de Henlé. Leurs constatations essentielles sont les suivantes.

Le tube contourné proximal est relativement moins atteint que les autres segments. Il peut être atrophié ou être le siège de dilatations. Quelques fois, la vitrée est épaissie, PAS positif, et quelques cellules tubulaires contiennent des granulations hyalines PAS +.

Pour ces auteurs, la lésion importante concerne la branche descendante de l'anse de Henlé qui est hypertrophiée et flexueuse mais ce, de façon variable. Les cellules tubulaires y ont un aspect subnormal. La vitrée des tubes est légèrement épaissie, PAS +. Dans plusieurs cas, le coude de l'anse de Henlé est dilaté prenant à l'extrêmité l'aspect d'un petit kyste médullaire de 2 mm de diamètre environ. Les 2 branches de l'anse de Henlé peuvent s'aboucher dans un de ces kystes.

La branche ascendante de l'anse de Henlé et les tubes contournés distaux sont le siège de lésions variables. Leur vitrée épaissie de façon massive, PAS positif, écrase plus ou moins l'épithélium qui est aplati, et peut même oblitérer la lumière tubulaire. Dans ce dernier cas, les cellules épithéliales ont disparu et le tube n'est plus représenté que par une plage de substance colloîde PAS +.

Les tubes collecteurs sont normaux ; quelquefois ils sont un peu dilatés dans la région papillaire.

Grâce à des études micro-angiographiques, IVEMARK, a pu en outre préciser les connexions vasculaires des segments atteints. Dans la corticale amincie, la vascularisation est réduite ; les artères interlobaires et afférentes des glomérules sont très tortueuses, ce qui serait un témoignage de la rétraction corticale. Dans la médullaire, les vasa recta sont au contraire bien visualisés, droits, ou à peine sinueux. Lorsque les capillaires glomérulaires se rompent pendant l'injection, le produit de contraste emplit le néphron et permet de voir que l'anse de Henlé, sinueuse, s'enroule autour de ces vaisseaux rectilignes.

Grâce à un index opaque étudié en cinémicroangiographie, cet auteur a en outre montré que les tortuosités de la branche descendante de l'anse de Henlé sont dues à un accroissement de longueur (X3,3), et non à une distorsion mécanique. Ayant pu calculer aussi qu'il existait dans cette portion du tubule, une augmentation de l'épaisseur du parenchyme, il en conclut que le volume paren-chymateux de ces branches descendantes sinueuses est 11 fois plus grand que normalement.

F. SHERMAN (112) et ses collaborateurs ont étudié 3 cas de néphronophtise, et 1 cas de maladie kystique de la médullaire rénale, en microdissection. L'hétérogénéité de la population néphronique, l'existence particulièrement frappante de nombreux diverticules, et la localisation précise des kystes en constituent les résultats les plus intéressants.

L'hétérogénéité de cette population néphronique concernait à la fois glomérules et tubes proximaux, qui furent plus particulièrement étudiés. Les variations de taille des tubules proximaux étaient d'ailleurs plus apparents que les variations de taille glomérulaire, bien que les dimensions moyennes de ces éléments étaient dans les limites (ou inférieures) à la normale. Le diamètre de ces tubules étaient généralement plus grand que la normale. Quant au volume de ces tubules, les variations les concernant étaient particulièrement évidentes : le plus grand tube proximal était 58 fois plus volumineux que le plus petit, alors que ce facteur ne varie normalement que de 1 à 5, en fonction de l'âge de référence.

Les diverticules sont retrouvés dans de nombreuses affections rénales. Ils peuvent d'ailleurs être présents au niveau des tubes contournés de reins normaux. Il peut s'agir d'un simple enfoncement du mur tubulaire, les cellules bordantes étant en continuité avec celles de l'épithélium tubulaire ; ils peuvent être peu profonds avec un orifice large, ou plus souvent, plus profonds munis d'un orifice étroit, d'une extrémité en forme de bulbe. C'est le grand nombre de ces déformations tubulaires qui semble être une caractéristique de la néphronophtise. Dans les cas étudiés, ils étaient plus particulièrement concentrés au niveau de l'anse de Henlé et des tubes contournés distaux. Cependant, quelques tubes contournés proximaux, étaient également concernés. La distance les séparant correspondait à 1 à 3 fois le diamètre du tube. Chacun d'eux communiquait avec la lumière tubulaire. Rien ne put être mis en évidence pouvant laisser à penser que ces diverticules jouaient un rôle dans la genèse des kystes.

Pour ces auteurs, les kystes sont des dilatations tubulaires : lumière et espaces kystiques sont en continuité. Ils semblaient plus particulièrement localisés au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur, mais le tube proximal peut également être concerné quoique à un moindre degré.

L'examen de la littérature, nous montre que ces cavités kystiques ont été 31 fois retrouvées (24 cas avec macrokystes, plus 7 cas avec microkystes seulement), ce qui représente 50,8 % des cas. Ces kystes dont la taille est variable, siègent dans la corticale et surtout la médullaire. Ils sont bordés par un épithélium aplati, cubique. La vitrée y est souvent difficile à observer. Certains kystes corticaux correspondent selon IVEMARK à des glomérules dilatés. Pour cet auteur, les kystes médullaires sont de 2 types : certains correspondent à des dilatations du fond de l'anse de Henlé, comme semble le confirmer l'opacification du néphron qui entraine quelquefois l'injection d'un petit kyste médullaire. Les autres kystes correspondent à des ectasies du tube collecteur. Leur épithélium est quelquefois stratifié, mais ils n'ont pas de connexions avec les calices et ne contiennent pas de calculs à l'opposé des reins en éponge. Pour SHERMAN, ainsi que nous l'avons vu, ces ectasies tubulaires concernent non seulement le tube collecteur mais aussi le tube contourné distal, et à un moindre degré le tube contourné proximal. Cet auteur ne retrouve pas de lésions kystiques au niveau de l'anse de Henlé qui en revanche se caractérise par l'existence de nombreux diverticules.

Au total, des études aussi précises que celles menées par IVEMARK et SHERMAN, sont trop peu nombreuses pour que soient tirées des conclusions définitives. Nous constatons toutefois que des formations kystiques sont retrouvées par ces 2 auteurs au niveau du tube collecteur, et également pour SHERMAN au niveau du tube contourné distal surtout. Les divergences portent essentiellement sur l'anse de Henlé. Pour IVEMARK d'après les images angiographiques, 2 lésions caractéristiques : enroulement de l'anse en "serpentin", et formation kystique. Pour SHERMAN, absence de kyste, mais présence de très nombreux diverticules d'après les micro-dissections. Toutefois ainsi que le note SHERMAN, l'existence de ces diverticules n'est nullement incompatible avec les images micro-angiographiques observées par IVEMARK, images qui dès lors, auraient été faussement interprétées comme des images d'allongement et d'enroulement.

E - L'infiltration du tissu interstitiel par des cellules rondes (lymphocytes, plasmocytes) est en général importante. Ces infiltrats prédominent dans les zones où les tubes sont atrophiés et il peut être difficile de différencier ces tubes atrophiés de l'infiltrat. Pour cette raison, la plupart des auteurs, à la suite de FANCONI, pensent que ces infiltrats sont dûs à un processus de résorption en rapport avec la destruction du parenchyme rénal, plutôt qu'à un processus inflammatoire. La plupart des auteurs notent l'absence quasi total de polynucléaires.

F -Lasclérose interstitielle accompagne cet infiltrat. Elle est d'intensité variable, mais ne manque jamais. Elle est faite de fibres collagènes, qualquefois hyalinées, quelquefois bien individualisées, et prédomine souvent dans la médullaire.

G - Les artères :

Elles sont en général normales. Quelquefois il existe un épaississement discret de la média et (ou) de l'intima (26/61 cas soit 42,6 % des cas). Parmi ces 26 cas on note que dans 2 cas, les lésions artériolaires sont assez importantes : nécrose frbrinoïde sous intimale des artérioles, aspect en bulbe d'oignon des petites artères dans 1 cas de GISELSON (41).

H - La présence de cristaux est signalée dans 1 seule observation. Il s'agit de cristaux tubulaires.

I - L'étude au microscope électronique a été 2 fois pratiquée : PEDREIRA (86) souligne l'épaississement des membranes basales glomérulaires et tubulaires. KOBAYASHI(66), outre ces lésions, met en évidence un agrandissement des mitochondries avec structures opaques, et de nombreux corps denses aux électrons, irréguliers, de taille variable au niveau des tubules proximaux. Enfin, et à des degrés variables, aspect flou et fusion des pédicelles des cellules épithéliales glomérulaires.

IV - ETUDE DES AUTRES ORGANES :

Une hyperplasie des parathyroïdes a été notée 8/41 autopsies (19,5 % des cas). Il s'agit d'une hyperplasie portant sur les cellules principales. C'est parmi ces cas que l'on trouve des lésions osseuses d'ostéose fibreuse de type parathyroïdien.

Les surrénales sont augmentées de volume dans 5/41.

Une hypertrophie ventriculaire gauche est signalée dans 6/41 cas.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'analyse des symptomatologies clinique, biologique, anatomopathologique, en constitue les étapes essentielles.

Six points méritent d'être soulignés :

I - Cliniquement, le syndrome polyuro-polydipsique peut simuler un diabète insipide néphrogénique.

2 - Lorsque le type anatomique de la néphropathie est connu, il convient d'éliminer toutes les formes secondaires de néphrite tubulo-interstitielle chronique. Seule une enquête étiologique complète peut y parvenir.

3 - L'enquête étiologique ayant été menée à son terme et possédant les éléments anatomiques, deux diagnostics peuvent rester difficiles à éliminer ; les hypoplasies rénales et les pyélonéphrites chroniques bactériennes.

4 - Les formes non familiales posent parfois un très difficile problème diagnostic.

5 - De même, la maladie kystique de la médullaire dont la situation nosologique par rapport à la néphronophtise est discutée.

6 - La coexistence possible d'une néphropathie type néphronophtise et d'une dégénérescence tapéto-rétinienne constitue un syndrome différent.

Un chapitre particulier étant consacré à ces deux derniers points, ce sont les quatre premiers que nous développerons dans le présent paragraphe.

A - CLINIQUEMENT -

I - Les glomérulonéphrites chroniques :

Nous n'y insisterons pas, une histoire clinique évocatrice, l'absence de polyuro-polydipsie ; en revanche, hématurie, cylindrurie, protéinurie importante, et quelquefois un syndrome néphrotique font que le diagnostic ne se pose guère. En outre, anatomiquement, les lésions glomérulaires sont généralisées et les proliférations endo et épithéliales des glomérules fréquentes.

2 - Les diabètesinsipides :

La notion familiale, le caractère longtemps isolé de la polyuro-polydipsie, syndrome fondamental de la néphronophtise, font que le diagnostic se discute au premier chef avec les diabètes insipides héréditaires :

a) Le diabète insipide familial pitressosensible est rapidement éliminé par l'épreuve à la pitressine.

b) Le diagnostic est plus difficile avec le diabète insipide néphrogénique héréditaire. Certes, schématiquement les deux maladies s'opposent :

- Le diabète insipide héréditaire néphrogénique, est à transmission récessive liée au sexe, de sorte que sont pratiquement seuls atteints les garçons.

- La mère porteuse de la tare peut être atteinte d'un trouble mineur de concentration. Cette anomalie doit être soigneusement recherchée, mais à notre sens chez les deux parents. En effet, dans la néphronophtise, les parents sont le plus généralement indemnes, mais l'un d'entre-eux peut présenter ainsi qu'il a été rapporté un trouble de concentration. Celui-ci peut indistinctement intéresser le père ou la mère. Bien entendu, dans ce dernier cas et dans la mesure où l'enfant malade serait un garçon, l'élément différentiel perdrait tout intérêt.

- En outre, dans le diabète insipide néphrogénique héréditaire, le syndrome polyuro-polydipsique débute dès la naissance. Il est plus important que dans la néphronophtise. Le défaut de concentration qui l'accompagne de façon concomitante y est plus profond.

- Enfin, les fonctions glomérulaires restent strictement normales.

Malgré cette opposition schématique, l'erreur grave sur le plan pronostic est cependant souvent relatée dans la littérature. Ainsi, de nombreux cas de néphronophtise ont-ils été traités pendant toute la phase initiale comme des diabètes insipides néphrogéniques.

De sorte que le critère distinctif fondamental est l'étude anatomique du rein : il n'existe pas d'atteinte rénale histologiquement visible dans le diabète insipide néphrogénique.

B - LES NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES SECONDAIRES -

I - Néphropathies tubulaires secondaires ou non à un désordre métabolique

a) Hypokaliémie familiale idiopathique ; avec une hypokaliémie précoce et importante.

b) Hyperparathyroïdisme primitif où s'associent : hypertension artérielle, calcémie et calciurie très augmentées, néphrocalcinose. Anatomiquement, néphrocalcinose avec signes inflammatoires et lésions vasculaires.

c) Acidose rénale primitive : le syndrome biologique comporte : une acidose hyperchlorémique très importante et précoce, une hypercalciurie, une hypokaliémie avec hyperkaliurie. Anatomiquement, la néphrocalcinose est typique.

d) La cystinose : son début est précoce. Elle se caractérise par un syndrome tubulaire proximal avec diabète gluco-aminé, l'existence de cristaux de cystine dans la moelle, la cornée, la conjonctive, tous éléments qui la rendent très différente. Ce, d'autant qu'au plan anatomique sont mis en évidence : thésaurismose cystinique, croissants épithéliaux.

e) L'oxalose : se distingue de la néphronophtise du fait de la lithiase urinaire, de l'hyperoxalurie, des stigmates de thésaurismose oxalique : cristaux médullaires ou cornéens qui peuvent toutefois être difficiles à mettre en évidence.

Anatomiquement : présence de cristaux d'oxalate dans les reins et les autres organes, lithiase.

f) Dyspurinies congénitales : l'hyperuricémie est commune à celles-ci et à la néphronophtise au stade d'insuffisance rénale, mais elles s'en distinguent par l'uraturie élevée dans les dyspurinies, toujours basse dans la néphronophtise. Par ailleurs, ces maladies frappent essentiellement le garçon et certaines s'accompagnent d'une encéphalopathie particulière.

g) La maladie de Wilson : comporte des signes associés très différents de ce que l'on observe dans la néphronophtise.

h) La néphropathie endémique des Balkans : atteint rarement les enfants, sa distribution géographique est particulière.

Anatomiquement, on relève l'irrégularité de l'atrophie corticale, l'infiltration par des cellules inflammatoires (polynucléaires). Certains caractères cependant ont permis d'intéressants rapprochements avec la néphronophtise (79). Nous y reviendrons.

2 - Malformations rénales

a) Uropathies malformatives ou obstructives.

Une histoire bien différente avec épisodes d'infection urinaire qu'objectivent l'hyperleucocyturie, la bactiurie, permet de les reconnaître. La radiologie confirme le diagnostic montrant une hydronéphrose, ou visualisant une autre anomalie du tractus urinaire. Toutefois, au stade d'insuffisance rénale globale cette confirmation peut être difficile à obtenir, voire dangereuse, notamment lorsqu'on utilise les investigations urologiques. Elles ont ainsi précipité l'issue fatale dans un cas de HOOFT (58). Au plan anatomique, outre les anomalies morphologiques des voies excrétrices déjà citées, la dilatation d'amont, notons l'atrophie du parenchyme rénal et les signes inflammatoires concernant à la fois parenchyme et voies excrétrices.

b) Reins polykystiques et multikystiques

L'existence de douleurs lombaires, de gros reins irréguliers palpables, d'hématurie intermittente, d'infections fréquentes, d'aspects radiologiques souvent typiques, permet de porter aisément ce diagnostic.

L'anatomie pathologique se caractérise par des reins augmentés de volume, des formations kystiques importantes, des malformations associées.

c) Les reins en éponge de Cacchi et Ricci (ectasie tubulaire précalicielle).

Là aussi, le tableau est tranché. Cliniquement : crises de coliques néphrétiques, hématuries intermittentes.
Radiologiquement : modifications calicielles typiques à l'urographie intraveineuse.

L'examen anatomique enfin montrerait des lésions localisées à la médullaire et aux papilles, avec calculs et signes inflammatoires des communications entre kystes et calices.

C - LES HYPOPLASIES RENALES ET SURTOUT LES PYELO-NEPHRITES CHRONIQUES BACTERIENNES PEUVENT POSER DES PROBLEMES DIFFICILES A RESOUDRE -

I - Les hypoplasies rénales -

L'examen anatomique permet théoriquement de les différencier facilement de la néphronophtise. Mais lorsque l'examen histologique porte sur un fragment biopsique et (ou) que la symptomatologie est atypique (début précoce, forme non familiale) le diagnostic peut être difficile.

En effet, deux éléments sont particuliers aux hypoplasies : elles ne sont pas familiales et leur début est précoce. Les différentes formes d'hypoplasies comportent des stigmates qui permettent de les reconnaître.

. L'hypoplasie avec dysplasie se caractérise par un syndrome glomérulaire précoce, l'association fréquente à une uropathie malformative ou à d'autres malformations (co-arctation, imperforation anale), la présence de structures dysembryoplasiques dans le parenchyme rénal sous forme de tubes primitifs indifférenciés ou peu différenciés, de glomérules primitifs, de kystes sous corticaux, d'îlots lymphoïdes à centre germinatif dont l'abondance et la répartition sont cependant très variables (généralisée ou partielle en îlot).

. L'hypoplasie segmentaire s'accompagne d'une hypertension artérielle constante et le plus souvent sévère, de lésions unilatérales localisées avec atteintes artériolaires évocatrices.

. L'hypoplasie rénale avec oligonéphronie se caractérise par une atrophie rénale encore plus importante que dans la néphronophtise et histologiquement, réduction en nombre et hypertrophie des néphrons.

Tous les arguments histologiques suscités perdent en fait de leur valeur discriminative lorsqu'il s'agit de pièce biopsique. Il est alors pratiquement impossible d'exclure le diagnostic histopathologique de pyélonéphrites sur rein displasique. On attachera cependant une certaine valeur à l'existence de tubules tortueux et atrophiques, à l'épaississement de la vitrée des tubes, aux microkystes médullaires qui sont suggestifs de néphronophtise.

2 - Les pyélonéphrites chroniques bactériennes -

Elles posent le problème le plus difficile à résoudre lorsqu'il s'agit d'un syndrome type néphronophtise isolé, dans une fratrie par ailleurs normale ou chez un enfant unique. Les données cliniques, biologiques et évolutives peuvent être semblables dans les deux affections.

Dans un certain nombre de cas, on peut rapidement conclure à l'origine bactérienne s'il s'agit d'une pyélonéphrite chronique unilatérale, ou d'une pyélonéphrite associée à une uropathie malformative ou obstructive, ou lorsque l'examen des urines révèle une infection urinaire avec leucocyturie élevée et bactiurie, car dans la néphronophtise, les voies excrétrices sont normales ou peu modifiées, l'atrophie rénale est bilatérale et symétrique, les culots urinaires et les comptes d'Addis y sont normaux.

Dans les cas litigieux, lorsque l'infection urinaire est ancienne, et que les voies excrétrices sont subnormales, l'étude anatomique permet d'orienter le diagnostic.

Dans les pyélonéphrites bactériennes :

. les reins sont souvent inégaux,
. leur surface est irrégulière,
. la capsule est adhérente et difficile à enlever,
. au microscope, l'infiltrat inflammatoire est très important et surtout il n'intéresse que des zones nettement délimitées alors que les territoires voisins sont absolument sains,
. ces zones atrophiques ont généralement une disposition radiée ou sous capsulaire, et ce caractère focal des lésions est une caractéristique fondamentale. Cependant, à un stade terminal, les lésions peuvent perdre leur caractère insulaire car la néphrite interstitielle devient diffuse.

La muqueuse des voies excrétrices est le siège de signes inflammatoires

Tous ces éléments s'opposent schématiquement à ce qui caractérise les lésions anatomiques dans la néphronophtise où l'on trouve :

. une atrophie symétrique des deux reins,
. une décapsulation rénale facile,
. au microscope, des lésions diffuses ne respectant aucun territoire, des infiltrats plus discrets, une fibrose plus dense, des atteintes tubulaires un peu particulières du fait de l'existence de zones d'atrophie et de zones d'hypertrophie et l'épaississement de la vitrée ;
. des voies excrétrices à muqueuse normale.

En fait, ces différences ne sont pas absolues et le diagnostic peut être délicat. Les difficultés sont grandes lorsque la discussion porte sur un prélèvement biopsique. Dans ce cas, la médullaire n'est pas intéressée et l'on sait que les lésions de pyélonéphrites bactériennes sont surtout typiques au début à ce niveau. Il est enfin difficile de juger de la diffusion des lésions sur un tel fragment. Ces restrictions font que de nombreux arguments histologiques peuvent perdre de leur valeur et que le meilleur élément de différenciation reste l'absence de pyurie, ou de bactiurie significative.

D - Les formes non familiales de néphronophtise -

Il existe 19 observations représentant 20,6% des cas de néphronophtise où le critère familial fait défaut.

RASZEK (90) en décrit un cas, BROBERGER (12) 4 cas, BOLETTI (11) 1 cas, MONGEAU 1 cas, SIAO (113) 1 cas, SRIVASTAVA (118) 1 cas et GIBSON (40) 4 cas. Tous ces auteurs considèrent que ces observations représentent des formes sporadiques, et les intitulent néphronophtise.

Royer (101), à propos de 4 cas, considère que le caractère familial est indispensable pour porter ce diagnotic et il classe les observations présentées dans un nouveau groupe :
"néphrites tubulo-interstitielles chroniques idiopathiques"
quil considère comme un cadre d'attente. Cet auteur pense, en effet, qu'il est actuellement impossible de conclure et que si certains de ces cas représentent sûrement des formes sporadiques de néphronophtise, d'autres peuvent répondre à d'autres entités morbides.
BERTAGGIA (9) intitule aussi deux cas qu'il présente "néphropathie tubulo-interstitielle chronique idiopathique infantile", mais considère qu'il s'agit de cas sporadiques de néphronophtise juvénile idiopathique.

Dans les 19 cas non familiaux, les signes cliniques, biologiques, évolutifs, anatomiques sont identiques à ceux de la maladie décrite par FANCONI.

En effet, dans ces 19 cas, l'intervalle libre entre la naissance et l'apparition des premiers symptomes est de 5 ans (et 20 jours).
Le premier symptome est représenté par la polyuro-polydipsie dans 16 voire 17 de ces 19 cas (84,2 % des cas). Le trouble de concentration et la polyuro-polydipsie ont été présents lors de l'évolution de l'affection dans tous les cas.

L'intervalle libre entre survenue du trouble de concentration et insuffisance rénale globale est en moyenne de 4 ans et 4 mois. La survenue de l'insuffisance rénale globale est constante. L'âge moyen de la mort est de 10 ans et 9 mois. La survie moyenne à partir des premiers symptomes est de 6 ans et 6 mois. Ces faits sont superposables à ceux qui caractérisent la néphronophtise juvénile familiale. Les éléments anatomiques enfin sont identiques (101). On remarquera que le nombre d'enfants dans chacune de ces familles (à une exception) est faible :

2/19 familles	:	enfant unique
7/19 familles	:	2 enfants
3/19 familles	:	3 enfants
4/19 familles	:	4 enfants
2/19 familles	:	nombre d'enfants non précisé

Dans une seule famille le nombre d'enfants est élevé : 7. Le caractère récessif autosomique avec son rapport théorique d'1 enfant malade pour 3 enfants sains, explique fort bien l'existence de cas sporadiques au sein de familles dont le nombre d'enfant est limité.

Si l'existence de cas sporadiques de néphronophtise juvénile familiale s'avère donc quasi certaine, l'élément familial n'en revêt pas moins une importance fondamentale, permettant de poser le diagnostic de façon plus assurée.

Assimiler ces cas sporadiques à la néphronophtise juvénile familiale risque de créer un groupe hétérogène. Les rejeter expose à méconnaître bon nombre de cas de néphronophtises vraies. Il en est résulté les 2 attitudes exposées au début du présent paragraphe.

PATHOGENIE

A - L'étiologie exacte de l'affection demeure inconnue.

B - On peut affirmer avec certitude qu'il s'agit vraiment d'une affection héréditaire. L'étude familiale évoque une affection transmise sur le mode récessif autosomique. Ce fait semble pour certains confirmé par l'existence de troubles mineurs à type de trouble de concentration des urines isolé chez certains collatéraux ou chez un des parents (trait hétérozygote). Cependant, ce fait a pu être différemment interprêté (dominance à expressivité variable), ce d'autant, que la maladie peut frapper l'un des parents, et que le rapport est de 1 entre les enfants sains et les enfants atteints (127).

Seules des enquêtes familiales approfondies pourront lever les équivoques.

C - Plusieurs auteurs ont suggéré qu'il s'agissait d'une atteinte primitive du tubule d'origine dégénérative ou constitutionnelle, avec atteinte secondaire du glomérule et de l'interstitium.

Pour IVEMARK (60) il semble probable que l'hypertrophie de la moitié distale du tubule, précède l'épaississement massif de la vitrée tubulaire qui entraîne une oblitération plus ou moins complète des tubes. Cette obstruction tubulaire provoque une hyperpression suffisante en amont, pour créer les dilatations kystiques.

Cet auteur souligne qu'on ne peut actuellement déterminer si ces lésions sont secondaires à une anomalie biochimiqueou si elles sont primitives. Par contre, l'ensemble de la symptomatologie peut-être expliqué par des lésions anatomiques. La prédominance des lésions au niveau de la moitié distale du néphron explique la polyuro-polydipsie, la progressivité du processus de destruction du parenchyme rénal permet de comprendre le caractère retardé des premiers signes par rapport à la naissance, le caractère longtemps isolé du trouble de concentration, et l'aggravation progressive vers l'insuffisance rénale globale.

D - Depuis FANCONI, la majorité des auteurs ont apporté des arguments convaincants, pour penser que l'infection bactérienne ne joue aucun rôle dans cette maladie.

E - MONGEAU (79) suggère que les lésions observées pourraient éventuellement être dOes à une substance néphrotoxique.

L'aspect histologique et l'allure évolutive sont assez semblables à ce que l'on peut observer dans certaines néphropathies toxiques. Du fait du caractère apparemment héréditaire de l'affection, on est enclin à postuler que la substance toxique accumulée est le fait d'une anomalie métabolique congénitale.

Il existe certaines similitudes cliniques et histologiques entre la néphronophtise et la néphropathie endémique des Balkans (49 - 79). Or, il semble actuellement pratiquement établi que cette néphropathie est secondaire à une intoxication par un métal lourd ou son dérivé. MARKOVIC a chez l'animal recréé la maladie en lui faisant ingérer de l'eau riche en silice. Celle-ci se transformerait en acide silicique dans l'organisme, et cet acide serait néphrotoxique (74 - 75 - 76). Il importe donc de rechercher un facteur toxique chez les sujets atteint de néphronophtise.

Dans son travail initial, FANCONI avait déjà discuté cette hypothèse pour la rejeter. La famille qu'il décrit vivait dans un garage et était exposée à une intoxication par le plomb et les hydrocarbures. Les recherches toxicologiques ont permis d'éliminer cette étiologie.

Du fait de la présence de lésions kystiques, certains auteurs ont été amenés à établir un rapprochement entre ce type d'affection et les lésions kystiques provoquées chez le rat par l'administration continue de diphényl -amine (104 - 105). Ces kystes ne se développent qu'après plusieurs mois d'intoxication, alors que le trouble de concentration des urines survient dès le premier mois, et évolue de façon isolée sans signe d'atteinte des fonctions tubulaires ou glomérulaires.

Cependant, il existe des différences nettes entre la symptomatologie de la néphronophtise et celle des néphropathies toxiques, néphropathie endémique des Balkans incluse. Ceci ne permet pas de rejeter formellement l'étiologie toxique. Il semble bien, en effet, que du simple fait de leur présence dans le rein, certaines substances sont capables d'entrainer des réactions de fibrose et une atrophie cellulaire. On peut tout aussi bien imaginer que le même effet toxique peut résulter de l'absence d'une substance essentielle.

F - Un très intéressant modèle expérimental, peut- être offert par la récente découverte de Mme LYON (70). Il s'agit d'une maladie héréditaire du rein, qui survient spontanément dans une lignée consanguine de souris. Elle semble être due à un gêne récessif autosomique auquel le nom et le symbole de "kidney disease", kd, ont été donnés. Ce gêne est localisé : "linkage group X", et montre environ 16,4 % de recombinaison avec un gêne déterminant la couleur grise.

Cliniquement, la maladie est tout d'abord détectable aux environs de 10 semaines de vie par une protéinurie croissante. Elle évolue plusieurs semaines, avec soif excessive, dilution urinaire, perte de poids, anémie et mort par urémie, généralement entre le 5è et le 7è mois.

Au plan anatomo-pathologique : zones d'atrophie tubulaire, alternant avec zones de tubes dilatés, contenant souvent des cylindres hyalins. Les glomérules sont scléreux dans les zones d'atrophie tubulaire, et les cellules de quelques tubules atrophiés contiennent de l'hémosidérine. Des modifications hyalines en goutte de l'épithélium se produisent aux stades les plus précoces.

Au total, aux plans clinique, génétique, histopathologique, cette maladie de la souris ressemble de façon frappante à la néphronophtisehumaine. Elle offre sans doute de très interessantes possibilités expérimentales.

T R A I T E M E N T

L'absence de traitement étiologique fait que la reconnaissance de la maladie revêt essentiellement un intérêt pronostique dont l'importance est évidente (101). Les méthodes modernes d'exploration rénale, le recours plus fréquent à la biopsie rénale doivent permettre d'éviter de grossières erreurs pronostiques.

Les seules thérapeutiques que l'on puisse actuellement proposer sont d'ordre symptomatique. Au début, un apport hydrique suffisant doit pouvoir compenser la polyurie. On pourra être amené à corriger la déshydratation ou l'acidose. La correction des déséquilibres électrolytiques peut apporter une amélioration spectaculaire, tel le cas de MANGOS qui présentait une hypokaliémie que cet auteur d'ailleurs considérait comme facteur étiologique de l'affection. Elle en serait plOtot la conséquence.

Au stade d'insuffisance rénale, le traitement s'appuie sur les mêmes principes que ceux des autres insuffisances rénales chroniques de l'enfant.

Le Professeur ROYER (99) rapporte en 1966, une guérison après transplantation rénale, ceci avec un recul de 3 ans.

A ce propos, vu que l'affection se caractérise par une anémie chronique, et qu'à long terme la seule issue semble être représentée par la transplantation rénale, il importe dans toute la mesure du possible d'éviter les transfusions sanguines.

LA MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

En fonction des conventions adoptées au début du présent travail, 46 observations publiées entre 1944 et 1972 peuvent être regroupées. (4 - 24 - 26 - 35 - 43 - 50 - 52 - 56 - 63 - 65 - 81 - 115 - 116 - 119 - 122 - 123 - 124 - 130).

Les trois premières d'entre elles, le furent dans le cadre des reins polykystiques (115 - 124 - 130).

La maladie kystique de la médullaire rénale s'est ensuite peu à peu individualisée des autres maladies kystiques du rein, sur la base de critères cliniques, biologiques, évolutifs et anatomiques.

Récemment, certains auteurs identifièrent la maladie à la néphronophtise, tandis que d'autres, continuaient à inscrire leurs observations dans le cadre de la maladie kystique de la médullaire rénale.

G E N E T I Q U E

La détermination familiale était selon FANCONI et ses collaborateurs un élément fondamental de définition de la néphronophtise.

A l'inverse, les premières observations de maladie kystique de la médullaire rénale, ne comportait point cet élément. Ce n'est qu'ultérieurement, avec STRAUSS (119), que sa possibilité commença à être entr'aperçue.

A - ETUDE GLOBALE -

46 observations sont ici répertoriées. Elles concernent 56 sujets, répartis en 29 familles.
Le nombre des individus exempts d'affection rénale, et faisant partie de la fratrie de sujets malades, ne peut être estimé, car inconstamment rapporté. Il est cependant supérieur à 100.
Des 56 porteurs de maladie kystique de la médullaire rénale (M.K.M.R.), 27 sont de sexe masculin, 29 de sexe féminin.

A l'échelon parental, aucun cas de consanguinité n'est relevé.
5 et peut être 6 fois une mère est porteuse de l'affection, 1 fois il s'agit du père.

B - MODE DE TRANSMISSION -

La détermination familiale apparaît 31 fois sur 56 cas soit dans 60 % des cas. 40 % de ceux-ci doivent donc être considérés comme sporadiques.

Cependant, si nous nous plaçons à l'échelon de la famille, seulement 10 d'entre-elles (sur 29) soit 34 % présentent au moins 2 cas de M.K.M.R. qui dès lors peuvent être considérés comme familiaux.

1 - En faveur de la dominance :

La transmission génétique se fait de façon incontestable selon le mode dominant dans 2 familles.

- GOLDMAN (43) décrit une famille où sur 5 générations 17 membres sur 60 sont atteints.

  GARDNER (35) reprenant cet étude, signale 1 et peut-être 2 nouveaux cas.

  La transmission se faisant exclusivement par l'intermédiaire des femmes, la possibilité d'une liaison au sexe peut être évoquée dans ce cas particulier.

- GARDNER (35) rapporte quant à lui, le cas d'une famille où sur 4 générations, 6 membres sur 50 sont atteints.

  Ici le mode dominant autosomique semble ne pas se discuter.

L'absence de toute consanguinité, d'anomalies congénitales et héréditaires associées renforce l'hypothèse de la dominance.

En outre de façon moins assurée, la possibilité d'une transmission dominante peut-être évoquée dans 2 autres familles : STRAUSS (119) et AXELSON (4).

Pour GARDNER, ce mode de transmission serait plus fréquent qu'il n'est rapporté : cas isolés et donc non caractéristiques, mutation dominante.

Déterminer le caractère dominant de la transmission génétique apparaît d'importance :

- Il implique maladie à révélation post-pubertaire, et donc propagation de celle-ci
- Une maladie génétique frappant l'adulte pose le problème du conseil génétique
- Enfin, le choix d'un donneur en vue d'une transplantation rénale, s'en trouvera modifié.

2 - En faveur de la récessivité -

Dans 7 autres familles, la transmission semble se faire selon ce mode. (25 % des familles).

Ici les parents sont indemnes : la distribution de la maladie est horizontale.
Des anomalies associées sont constatées. Toutefois notons également l'absence de consanguinité.

3 - Liées ou non au caractère récessif de transmission héréditaire, des anomalies associées sont relevées.

- Diabète dans 1 cas
- Kyste du pancréas, pied bot, sténose de l'artère rénale dans 1 cas
- Cataracte congénitale (1 cas)
- Ichtyose (1 cas)
- Luxation congénitale de hanche (1 cas)
- Dysplasie de la muqueuse colique (1 cas)

En outre :

- Dermatose maculo-papuleuse
- Ulcère gastrique.

4 - Il résulte de cette dualité,

Pour HERDMAN (51) il pourrait s'agir d'un même syndrome pathologique transmis selon 2 modes différents.

Pour GARDNER (35) : La transmission dominante constitue un critère distinctif par rapport aux autres cas.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

1 - PHASE INITIALE

A - Stade inflaclinique (35)

Son existence était suspectée depuis longtemps. Une étude prospective a permis à GARDNER d'en démontrer la réalité. Cet auteur étudie 10 sujets considérés comme susceptibles de développer la maladie. Ces sujets sont en effet choisis parmi les 2 familles où la transmission dominante est hautement probable. Il les soumet à une surveillance régulière d'environ 4 ans. Durant cette période d'observation 2 d'entre-eux présenteront une altération progressive de leur fonction rénale.

Le premier est un homme de 32 ans dont la fonction rénale était normale en 1967. Suivi jusqu'en Décembre 1969, il présente à ce moment un taux de créatinine sérique à 37 mg/litre, alors que cliniquement il demeurait asymptomatique. Il refusa de se soumettre à des investigations plus poussées.

Le second, plus coopérant, était considéré en excellente santé à l'issue du premier examen qu'il subit en 1966 à l'âge de 16 ans. En 1968, on constate, strictement isolée, une diminution progressive de la possibilité d'excrétion d'urine hyperconcentrée. L'épreuve consistait en restriction hydrique de 36 heures, et injection de vasopressine IM 12 heures avant la fin du test.

Une biopsie rénale sera à cette époque alors pratiquée. Seul, du tissu cortical est obtenu. On y constate : une fibrose périglomérulaire, une infiltration interstitielle par des clellules rondes, atrophie et dilatation tubulaire modérées. Aucun kyste ne fut retrouvé et les cultures de tissu s'avèreront négatives.

Deux ans plus tard (1970) agé de 20 ans, le jeune homme demeure normo-tendu, capable de réduire son pH urinaire à 4,5, d'excréter normalement une surcharge hydrique et présente une concentration sodique urinaire normale. Mais le trouble de concentration s'est aggravé. Les clearances de la créatinine initialement normales sont alors altérées (78 ml/mn/1,73 m2), après être passées par un stade où elles ne chutaient, mais de façon anormalement importante, qu'en restriction hydrique.

Il résulte de cette observation que la maladie aura évolué pendant 2 ans et probablement beaucoup plus, de façon strictement asymptomatique sur le plan clinique.

B - Age de début -

Préciser le début clinique de l'affection est d'une grande difficulté. D'une part, celui-ci est souvent progressif et insidieux, d'autre part, donnée d'anamnèse, il est fonction de la suggestivité de chacun. Ceci étant, le chiffre obtenu doit être accueilli avec grande circonspection et simplement considéré comme un ordre de grandeur.Aussi, étudiant la distribution des âges de début de maladie, choisirons-nous des tranches d'âge relativement larges de 5 ans.

Le nombre des cas où ce point est précisé soit 34, correspondant à chacune des tranches est représenté sur un tableau en annexe.

Nous y constatons que :

1 - Cet âge de début est d'une extrême variabilité :

- âge minimum : 5 ans
- âge maximum : 50 ans

2 - La maladie frappe dans 75 % des cas des sujets entre 10 ans et 35 ans.

3 - Elle n'intéresse les enfants (sujet dont l'âge est inférieur à 15 ans) que dans 32 % des cas et donc les adultes dans 68 % des cas.

4 - Témoignage de ce fait : l'âge moyen où l'affection se manifeste est de 22 ans $\frac{1}{2}$.

C - Les premiers symptomes (chez 11 enfants, 25 adultes)

1 - L'anémie : peut évoluer longtemps de façon apparemment isolée et dominer la symptomatologie initiale. L'apparition précoce de cette anémie alors que l'insuffisance rénale est modeste ou absente, est tout à fait caractéristique de l'affection. Elle est révélatrice 14 fois sur 36 cas, soit dans 38 % des cas ; mais 7 fois sur 11, il s'agit d'enfants chez qui elle est donc révélatrice dans 64 % des cas, 7 fois il s'agit d'adultes, ici donc révélatrice dans 28 % des cas seulement.

2 - Le syndrome polyuro - polydipsique, symptome important car évocateur, n'est retrouvé que dans 9 cas sur 36 soit 25 % des cas. En fait l'interrogatoire n'ayant pas précisé l'existence de ce symptome dans de nombreuses observations, il est difficile d'en préciser la fréquence exacte. De nombreuses publications signalent l'existence d'une isosthénurie du premier examen, sans préciser s'il y a ou non polyurie associée.

Là encore la distribution de ce symptome révélateur en fonction de l'âge de début, nous semble un point important à préciser.

En effet :

. il est retrouvé 6 fois sur 11 cas chez l'enfant :

55 % des cas.

. 3 fois sur 25 cas chez l'adulte : 12 % des cas seulement.

Les troubles digestifs, à type d'anorexie, de nausées, de vomissements, sont retrouvés dans 11 cas sur 36 soit dans 31 % des cas, et ce également chez l'enfant et l'adulte. Ils coïncident assez souvent avec un syndrome de perte de sel ayant entraîné une hyponatrémie.

L'asthénie et les crampes, également en rapport avec la déplétion sodée dans un certain nombre de cas, sont respectivement révélatrices dans 5 et 4 cas sur 36 (14 et 11 %).

Les céphalées sont 6 fois révélatrices (sur 36) soit 17 % des cas. Elles ne sont retrouvées que chez l'adulte. Le fait qu'elles soient 5 fois associées à des vomissements 1 fois à une hypertension artérielle, évoque un caractère contingent là aussi.

L'hypertension artérielle est 6 fois mentionnée à titre révélateur (17 % des cas) ; dans les 6 cas il s'agit d'adultes, et dans les 6 cas, de membres des familles de GOLDMAN et de GARDNER dont nous avons vu au paragrpahe précédent la singularité.

L'infection urinaire est certes relativement fréquemment retrouvée, 6 fois sur 36, soit 17 % des cas (4 femmes, 2 hommes). Cependant, il ne s'agit jamais d'infection récidivante ou rebelle.

Le retard staturo-pondéral n'est que 2 fois rapporté comme élément révélateur (5,5 %).

Des manifestations hémorragiques (hématèmèse + épistaxis) également 2 fois signalées (5,5 %).

Enfin , exceptionnellement retrouvées, citons :

. arthralgies,
. dyspnée,
. ostéodystrophie,
. douleurs abdominales,
. convulsions (correspondant à 1 cas avancé)
. hématurie.

Quant à l'enquête familiale systématique, elle a permis le dépistage de 3 cas. Les sujets étaient asymptomatiques cependant l'un d'entre-eux avait une élévation de l'urémie, deux autres un trouble de concentration.

D - Symptomatologie clinique de la phase initiale.

Non seulement l'affection présente une longue phase cliniquement asymtomatique, mais la phase clinique initiale elle même est assez mal connue dans ses détails. En effet, l'une des caractéristiques essentielles de la maladie est d'évoluer insidieusement pendant plusieurs années, si bien que la plupart des cas n'ont pu être observés objectivement qu'à un stade avancé. Cependant, tous les auteurs insistent sur le caractère progressif de ce début, marqué par un trouble de la concentration des urines entraînant un syndrome polyuro-polydypsique, une anémie et un syndrome de perte de sel.

L'anémie, symptome d'alarme est aussi celui que l'on rencontre le plus fréquemment à la phase de début et d'état de l'affection ; terminale ou contemporaine de la phase de début elle est retrouvée dans : 37 cas sur 41, soit 90 % des cas.

Elle peut dominer la scène pendant plusieurs mois ou années et égarer le diagnostic. Responsable de la pâleur, elle s'accompagne quelquefois de souffles systoliques fonctionnels.

Elle est en général normochrome et normocytaire avec réticulocytose normale mais quelquefois elle est hypochrome avec anisocytose et poïkilocytose (115). Le fer sérique est souvent diminué (24) et le taux des réticulocytes peut être bas.

La moelle est normale ou érythroblastopénique. Quelques auteurs signalent l'existence d'une hypochlorhydrie et même d'une achlorhydrie gastrique (65 - 115) associée. Cette anémie est souvent rebelle et ne régresse que transitoirement après les transfusions. Les thérapeutiques martiales ne la modifient pas. Souvent présente dès le début, elle a tendance à s'aggraver au cours de l'évolution, notamment lors de la survenue de l'insuffisance rénale globale.

Les autres lignées sanguines sont normales, mais on signale fréquemment l'existence de purpura vasculaire avec épitaxis, pétéchies, hématèmèse, avant la survenue de l'insuffisance rénale globale. Le purpura sans trouble de la coagulation, sans anomalie des plaquettes est signalé dans 11/46 cas (24 % des cas).

La polyuro-polydipsie : symptome dont l'analyse est difficile, il est au début probablement plus fréquent qu'il n'est rapporté. Il est recherché avec une relative précision dans 15 observations. A un moment quelconque de l'évolution il est présent, 11 fois soit 73 % des cas.

Ces observations concernent 7 enfants, 8 adultes. Chez les enfants, il est toujours présent. Chez les adultes, il est présent 4 fois, absent 4 fois. En dehors de l'insuffisance rénale globale, une évolution de ce symptome durant plus de 2 ans est retrouvée : 7 fois sur 27 cas.

Son importance est variable. La diurèse journalière n'excède pas 3 à 4 litres le plus souvent. Cependant, dans un cas de HANDA (50) elle atteint 7 à 8 litres.

Relativement modeste, ce syndrome polyuro-polydipsique peut toutefois entraîner des épisodes de déshydratation. Lorsqu'elle s'associe à un syndrome de perte de sel, la diurèse est en général parallèle à la fuite sodée. Un excès d'apport hydrique sans supplémentation sodée, peut alors entraîner un syndrome d'hémodilution avec hyponatrémie, crampes, céphalées, et même troubles de la conscience.

Un retard staturo-pondéral et des anomalies squelettiques peuvent survenir chez les enfants. On signale un retard staturo-pondéral dans 8/46 cas (17,5 % des cas) mais taille et poids ne sont précisés que dans 14 observations. Si l'on ne tient compte que des cas pédiatriques, le retard staturo-pondéral est noté dans 5 cas sur 11 (46,5 % des cas). Il n'est en fait vraiment statural que dans 3 cas sur 11 (27 % des cas).

Parmi les 8 cas où l'état du squelette est précisé on trouve 3 ostéodystrophies et 2 poroses.

L'hypertension artérielle est généralement absente tout au long de l'évolution de la maladie. Signe révélateur, elle entre dans le cadre d'une forme évoluée le plus souvent. En effet, elle apparaît de façon non exceptionnelle lors de la phase terminale, ou lors d'un excès de supplémentation sodée ; elle est ainsi notée dans 16 cas sur 35 soit 45 % des cas.

E - Symptomatologie biologique de la phase initiale :

Caractérisée par des troubles fonctionnels tubulaires distaux isolés, elle n'a pu être en fait que rarement étudiée de façon systématique.

Le trouble de la concentration des urines est présent dans les cas étudiés précocement. Cependant, une épreuve de concentration de Volhard n'a pu être pratiquée que dans 4 cas où elle est d'ailleurs perturbée. La densité urinaire en dehors de toute restriction hydrique a 22 fois été mesurée ; 13 fois elle est inférieure à 10 (59 % des cas). Un trouble important de concentration peut donc être affirmé 17 fois sur 26, soit 65 % des cas. Ce trouble résiste à la pitressine. D'abord isolé, il s'associe au moment de la survenue de l'insuffisance rénale globale à un trouble de la dilution et il existe alors une isosthénurie.

Un syndrome de perte de sel est présent 15 fois sur 46 cas soit 33 % des cas. Souvent présent dès la phase initiale, il est toujours retrouvé dans ces cas dès le premier examen. Il peut en imposer pour une insuffisance surrénalienne (115 - 124 - 130) ; mais l'épreuve à la DOCA y est négative et le test de Thorn normal. Il est responsable des crampes des membres inférieurs, de l'asthénie, des céphalées.

La valeur de la natrémie ne peut permettre le diagnostic de déficit sodé , puisqu'il n'existe pas de relation exacte entre sodium sérique et capital sodique. Cependant, une hyponatrémie est retrouvée dans 12 cas sur 16 soit dans 75 % des cas.

Dans quelques cas, la fuite sodée urinaire n'a été mise en évidence qu'en régime de restriction sodée. Elle est toujours aggravée par un excès d'apport liquidien. Ce déficit sodique survenant sur un rein lésé s'accompagne le plus souvent d'une hyperazotémie éminemment variable car cette hyperazotémie de surcroît est liée à une baisse de la filtration et probablement aussi à une augmentation de la production endogène d'urée.

Le déficit moyen qu'il faut réparer est de l'ordre de 300 meq de sodium. Cette supplémentation permet en général d'équilibrer les pertes ce qui entraîne une amélioration spectaculaire avec retour à la normale de l'azotémie et d'assurer des survies prolongées à des malades considérés à tort comme ayant atteint le stade terminal de leur affection. La surveillance de tels malades doit être constante, car il existe un réel danger de surcharge avec constitution d'oedème, oligurie, hypertension artérielle, oedème aigu du poumon (4 - 65 - 123 - 124). La dose efficace de sel devient de plus en plus difficile à trouver au cours de l'évolution.

L'élimination rénale des autres électrolytes (calcium, phosphore, potassium) est normale à ce stade en général. MURPHY (81) signale toutefois dans un cas, une kaliurèse fixe entraînant une hyperkaliémie lors de tout excès d'apport potassique et une hypokaliémie quand cet apport était insuffisant.

Le Tm et la clearance du PAH sont précocement abaissés (52).

Le Tm glucose peut être très abaissé, alors que les fonctions glomérulaires sont encore relativement conservées (124).

Il n'y a pas de diabète gluco-aminé et la réabsorption tubulaire du phosphore est normale (52) ce qui prouve l'intégrité de la fonction tubulaire proximale. Une glycosurie passagère est signalée dans 3 cas (à ce stade) mais dans un des cas, il y a diabète sucré associé.

La fonction d'excrétion des ions H+ est en général normale. Mais elle peut être perturbée dès le début comme le prouve l'étude du pouvoir d'acidification, lors d'épreuve de charge en chlorure d'ammnonium dans certains cas observés précocement (52). Il existe alors une baisse de l'ammoniogènèse, de l'acidité titrable et de la clearance de l'ion H+.

L'azotémie est normale ou peu élevée à ce stade. Une discrète hyperazotémie est alors l'indice d'une mauvaise hydratation. Les clearances glomérulaires sont subnormales puis s'abaissent progressivement, d'après la majorité des auteurs. Cependant, HERDMAN (51 - 52) dans un cas étudié très précocement signale une tendance discrète mais certaine à la diminution de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal, une légère augmentation de la fraction filtrée. GARDNER (35) chez un patient ayant un trouble de concentration, note des clearances glomérulaires normales lorsque l'apport hydrique est libre, anormalement effondrées lorsqu'il est restreint.

La protéinurie est inconstante, généralement minime (< 1 g).
Le culot urinaire, la numération des éléments figurés de l'urine sont normaux dans l'immense majorité des cas et les urocultures négatives. Ceci étant, la néphropathie passe le plus fréquemment inaperçue à ce stade.

Au total : cette période initiale est souvent apparemment muette et évolue insidieusement pendant plusieurs mois et souvent plusieurs années. Il est même probable, ainsi que nous l'avons vu, que cette phase est elle même précédée d'une période où les troubles ne peuvent être mis en évidence que lorsque l'organisme est placé dans des conditions extraphysiologiques.

Quoiqu'il en soit, elle est marquée par :

. une anémie

. un trouble de concentration des urines, avec polyuro-polydipsie

. une syndrome de perte de sel

. un trouble de l'acidification des urines

. des fonctions glomérulaires et tubulaires proximales normales

. une tension artérielle et une cytologie urinaire normales.

Le trouble de concentration semble être le premier symptome en date. Les autres, en dehors de l'anémie, paraissent d'une moindre constance et se révéler dans un ordre difficile à déterminer, peut être non univoque.
Peu à peu, les stigmates d'insuffisance glomérulaire surviennent à bas bruit, si bien qu'une insuffisance rénale globale est notée dès le premier examen, dans la majorité des cas.

II - PHASE D'ETAT : Insuffisance rénale globale.

A - Clinique -

L'anémie et le syndrome polyuro-polydipsique restent les symptomes cliniques essentiels.

Chez l'enfant ils peuvent s'associer à un retard staturo-pondéral, à une ostéodystrophie.

Les oedèmes, sauf accident de surcharge (123 - 124) sont habituellement absents.

La tension artérielle, normale au décours de l'évolution, s'élève assez fréquemment lors de cette phase terminale. Ainsi il y a hypertension dans 17 cas sur 34 à ce stade soit 50 % des cas.

Des convulsions émaillent cette période. Elles sont rapportées dans 10 cas sur 46 (22 % des cas) souvent précédées de trouble de la conscience.

B - Biologie -

L'azotémie s'élève. Elle atteint des chiffres supérieurs à 1 g : 25/31 cas soit dans 80 % des cas.

Les clearances glomérulaires sont dans les 11 cas où elles ont été pratiquées toutes diminuées dès le premier examen.

Une acidose est notée 12/17 cas soit dans 70 % des cas. Elle est transitoirement améliorée par l'apport de tampons bicarbonatés.

Une hypocalcémie est signalée dans 7/14 cas : 50 % des cas. Une hyperkaliémie 7 fois sur 13 : 54 % des cas. Une hyponatrémie avec hypoclorémie dans 12 cas sur 16 : soit 75 % des cas.

Tous ces éléments sont la marque de l'insuffisance rénale globale et n'ont en eux aucun caractère de spécificité.

En revanche, il importe de souligner que le trouble de concentration persiste à ce stade avec isosthénurie et qu'un syndrome de perte de sel est retrouvé dans 32 % des cas. Dans les cas où il a été particulièrement étudié, 20 fois, il est retrouvé 15 fois soit dans 75 % des cas. Il peut s'accompagner d'une fixité de l'élimination du chlore dans les urines. (65).

L'amino-acidurie est normale dans le seul cas où elle est étudiée.

Une glycosurie est 4 fois notée.

La PSP est effondrée : inférieure à 15 % dans les 4 cas où elle est rapportée (ceci à la 2ème heure).

Clearance, Tm du PAH sont diminués.

Quant à l'examen des urines en dehors de l'hyposthénurie et de l'éventuelle élévation de la natriurèse, il reste pauvre.

Toutefois une albuminerie est notée dans 28 cas sur 31 soit 90 % des cas. Elle est toujours inférieure à 1 g. Dans un cas, on signale une albuminurie importante (56). Elle n'entraîne jamais de modification des protéines sériques, ni de rétention cholestérolo-lipidique. Elle est souvent intermittente et passagère.

Le culot urinaire et les comptes d'addis sont en règle normaux, les urocultures négatives. Notons cependant qu'une pyurie a été notée 3 fois, l'hématurie 2 fois, la cylindrurie (minime)1 fois (respectivement : 6,5, 4 et 2 % des cas).

RADIOLOGIE

I - Etude de la hauteur rénale :

Elle est étudiée sur le cliché sans préparation ou sur le temps néphrographique de l'urographie intraveineuse. 3/11 fois, la hauteur des ombres rénales est diminuée (27 % des cas). Dans les trois cas il s'agit d'enfants. Cette diminution de hauteur affecte les 2 reins de façon symétrique.

Les contours des ombres rénales sont toujours réguliers et il n'y a jamais de calcifications anormales.

II - Données de l'urographie intraveineuse :

L'urographie intraveineuse a été pratiquée 8 et sans doute 10 fois. Sur les 8 cas où ces résultats sont précisés, le tractus n'a été opacifié que 3 fois.

Au temps néphrographique, SPICER (116), utilisant une technique d'opacification particulière, avec prise, immédiate de tomographies; signale au niveau de la région cortico-médullaire la présence de nombreux kystes translucides. C'est le seul cas où, quelle que soit la technique employée, (UIV ou artériographie) une semblable constatation est rapportée. Vu que la présence de kystes est anatomiquement beaucoup plus fréquemment objectivée que radiologiquement, la technique de SPICER, injection de 60 ml de iothalamate de sodium + tomographies immédiates, apparaît fort intéressante.

Quant aux voies excrétrices, HERDMAN (52) signale dans un cas des calices ayant un aspect irrégulier et crénelé. Elles sont normales dans deux autres cas.

III - Investigations urologiques :

La cystographie a été pratiquée 2 fois. Dans l'un de ces cas, SPICER (116) signale une vessie augmentée de taille (700 ml), se vidant par ailleurs normalement chez une petite fille de 10 ans "dysurique". Il n'y a dans les deux cas aucun reflux.

L'uretéro-pyélographie rétrograde n'objective que des anomalies mineures : calices de petite taille dans un cas, uretères discrètement dilatés dans 2 autres cas.

La cystoscopie est normale dans les trois cas où elle a été pratiquée.

Il ressort de cette étude que, dans tous les cas où les voies excrétrices ont pu être radiologiquement étudiées, elles apparaissent normales ou subnormales.

IV - Artériographie rénale -

Pratiquée 4 fois, elle est normale dans les 4 cas.
2 concernant un stade précoce de la maladie, 2 un stade plus avancé.

EVOLUTION - PRONOSTIC

Le pronostic est constamment fatal. Cependant une transplantation rénale a été effectué dans un cas (43) avec succès.

En dehors de ces cas, l'évolution se fait inéxorablement vers l'insuffisance rénale chronique entraînant la mort.

La durée totale de l'évolution est assez variable. Elle va de quelques mois à 15 ans. Le calcul de la survie moyenne à dater de l'âge où furent notés les premiers signes de la maladie est de 3 ans et 11 mois dans les 28/46 observations où l'on précise les âges de début et de décès. Il s'agit donc d'une évolution rapide, surtout si l'on tient compte du fait que la grande majorité des cas concerne des adultes. En fait de nombreuses imprécisions demeurent à propos de l'âge exact de début, si bien que le calcul de la survie moyenne ne peut être qu'approximatif.

32/46 observations concernent des malades décédés au moment de la publication (69,5 % des cas). La distribution de l'âge de décès est rapportée en un tableau. On y constate :

. que l'âge de décès est survenu entre 9 et 51 ans ;

. que dans 25/32 cas, soit 77,4 % des cas, il s'agit de sujets entre 15 et 40 ans ;

. que l'âge moyen de la mort est de 27 ans 4/12.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - Matériel d'étude -

37 cas/46 ont été étudiés sur le plan anatomo-pathologique (80 % des cas).

Il convient de distinguer les 33 cas où l'étude a porté sur des prélèvements autopsiques (89 % des cas), des 5 cas où elle a porté sur prélèvements biopsiques (14 % des cas). 4 fois il s'agissait d'une biopsie chirurgicale.

Il est intéressant de noter que dans le cas n° 21, l'étude anatomique a été faite sur des pièces biopsiques et autopsiques prélevées à quelques mois d'intervalle. Les lésions kystiques n'ont été objectivées que sur le prélèvement autopsique. Les autres lésions étaient semblables sur les deux prélèvements. La biopsie chirurgicale, qui intéresse peu la médullaire, peut donc conduire à ignorer de telles lésions.

Tous les cas ont été étudiés en microscopie optique. 4 cas le furent également en microscopie électronique (43-52). Une micro dissection des néphrons a été faite dans 2 cas (52 - 123).

II - Etude macroscopique des reins -

A - Volume des reins -

La taille et le poids des reins sont normaux ou diminués.

La taille des reins est le plus souvent non précisée, cependant ils sont décrits comme atrophiques dans la plupart des cas. Ils ne sont jamais gros.

Le poids des reins est diminué 22/24 cas soit dans 91 % des cas ; dans 2 cas il est donc normal.

Dans 4 cas, le poids des reins est rapporté comme inférieur à la normale, mais non chiffré.

Ainsi, nous référant au poids du rein le plus lourd, dans les 20 observations où le poids de chaque rein est précisément rapporté, la distribution est la suivante :

entre : 150 et 160 g : 2 cas
140 et 149 g : 2 cas
100 et 139 f : 6 cas
80 et 99 g : 4 cas
50 et 79 g : 6 cas

Les reins les plus atrophiques pèsent 43 et 45 g dans 1 cas rapporté par STRAUSS (119) et ici non répertorié, et les plus lourds 160 g chacun (130).

L'atrophie rénale, apparaît en première analyse, bilatérale et symétrique. En effet, le poids des 2 reins est identique dans 2 cas, la différence de poids est inférieure à 10 g dans 8 cas, quant au 3 cas restant la différence de poids est comprise entre 20 et 30 g soit 15 % des cas.

B - Aspect macroscopique des reins :

Dans 6/11 cas, il n'existe pas d'adhérences capsulaires, mais dans 5/11 cas la décapsulation est difficile. C'est parmi ces 5 cas que la capsule est parfois épaissie.

La surface du rein est lisse ou granuleuse. La forme des reins est normale.

Macroscopiquement, les kystes sont visibles dans tous les cas où les reins ont pu être étudiés. Leur paroi est mince, translucide, et ils contiennent un liquide clair, un peu jaunâtre, souvent visqueux. Parfois ils sont visiblesà la surface du rein, mais le nombre de kystes parsemant la surface est très limité, en aucun cas ils ne déforment le rein ; leur taille est variable de 3 cm à moins de 1 mm.

En fait, la majorité des kystes ne sont visibles qu'à la coupe, leur siège étant essentiellement médullaire. Ils s'étendent ainsi de la jonction cortico-médullaire jusqu'au sommet des pyramides. Leur nombre peut être plus important à l'une de ces deux extrémités, mais en général ils sont assez régulièrement répartis dans la médullaire. Ils sont toujours très nombreux, mais occupent un pourcentage variable de parenchyme rénal. Dans un certain nombre de cas, les kystes occupent la plus grande partie de la médullaire qui peut même avoir de ce fait, un aspect spongieux (56). Dans d'autres cas, le volume occupé par les kystes est plus restreint. Quoiqu'il en soit dans un très grand nombre de cas, les kystes bouleversent l'architecture normale de la médullaire qui pert sa striation habituelle.

Parfois, même souvent, des kystes sont visibles dans la corticale (17 cas sur 27 soit 63 % des cas) ; mais leur nombre y est très généralement restreint ; cependant, on signale de nombreux kystes corticaux dans 3 cas sur 27 (11 % des cas) (65 - 115 - 124).

La taille des kystes est très variable au niveau de chaque rein. La majorité a un diamètre compris entre 0,1 et 1 mm. La taille des autres kystes se distribue de la façon suivante :

entre 30 et 40 mm : 3/18 cas
20 et 29 mm : 2/18 cas
10 et 19 mm : 3/18 cas
5 et 9 mm : 6/18 cas
1 et 4 mm : 4/18 cas

Dans 72 % des cas (13/18) la taille est donc pour les plus gros kystes inférieure à 20 mm de diamètre.

Ces kystes sont séparés par le parenchyme rénal et ne communiquent ni entre eux, ni avec les voies excrétrices.

L'atrophie rénale est diffuse, bilatérale et symétrique, mais prédomine dans la corticale.

Le cortex est aminci, mesurant 2 à 3 mm d'épaisseur dans 13/14 cas, où cette lésion est précisée.

La jonction cortico-médullaire est effacée dans 12/15 cas. Elle peut même disparaitre complètement.

Les voies excrétrices sont strictement normales dans la majorité des cas. En particulier, aucune malformation ou lésion kystique n'est décrite à leur niveau. Quelques anomalies mineures y sont cependant décrites dans 4 cas : vessie augmentée de volume (123), calices un peu dilatés (56), bassinet petit (65), bassinet unilatéralement dilaté de façon très discrète (50).

III - Etude microscopique des reins.

a) les lésions sont toujours diffuses, mais leur intensité est variable d'un endroit à un autre et d'un cas à l'autre. Des zones très atrophiques peuvent alterner avec des zones moins atrophiques. Les lésions médullaires sont dominées par la présence de kystes.

b) les lésions tubulaires et interstitielles sont nettement plus importantes que les lésions glomérulaires qui, souvent sont décrites comme secondaires.

c) Les glomérules.

Les glomérules sont détruits de façon plus ou moins sévère dans un même cas et d'un cas à l'autre. Tous les degrés sont possibles entre les cas où la plupart des glomérules sont normaux et ceux où tous sont touchés de façon variable par le processus de hyalinisation. Il existe des glomérules normaux 21/24 cas soit 88 % des cas. 13 fois sur 24 (54 % des cas) ils représentent la majorité des glomérules présents. Quelquefois les glomérules sont anormalement petits (121) d'où de grande variation de taille.

Les lésions glomérulaires sont caractérisées par une dégénérescence hyaline concentrique à point de départ périphérique. Tous les degrés d'atteinte sont possibles, allant de la sclérose périglomérulaire à la hyalinisation plus ou moins complète réalisant au maximum l'aspect du classique "pain à cacheter". Il n'y a jamais de prolifération endothéliale ou épithéliale.

d) Les tubules.

L'atteinte tubulaire est toujours très importante et dans de très nombreux cas, les tubules anormaux représentent plus de 80 % des tubes. Elle est faite d'alternance de dilatation et d'atrophie.

La dilatation des tubules est présente dans tous les cas ; elle est importante ou très importante dans 7 cas sur 25 (28 % des cas). Les tubes dilatés contiennent souvent une substance colloïde avec des granulations éosinophiles. On les trouve dans le cortex et la médullaire. Leur épithélium peut être aminci ou hypertrophié. Leur vitrée est souvent épaissie, PAS positif. Du fait de l'importance des lésions, il est difficile de préciser quel est le segment du néphron qui est dilaté. On a pu préciser, dans certains cas, que la dilatation porte sur toutes les portions du tubule (52 - 130). Dans certains cas, elle épargne les tubes collecteurs (81).

L'atrophie tubulaire existe dans tous les cas. Elle est très importante dans 20 cas sur 27 (74 % des cas). Elle frappe toutes les portions des tubules dans certains cas (4 - 56). Ailleurs, elle n'existe que sur certaines parties du tubule. Ainsi, l'atrophie peut manquer au niveau de l'anse de Henlé (43 - 115), du tube collecteur (115), du tube contourné proximal (43). Son importance est variable. Les cellules tubulaires peuvent être simplement aplaties et le siège de phénomènes dégénératifs. Ailleurs, le tubule peut être complètement détruit et disparaître au sein de l'infiltrat. La vitrée des tubes atrophiés peut être épaissie.

Certaines parties du tubule peuvent être hyperplasiées avec hypertrophie des cellules épithéliales et épaississement des vitrées, prenant le PAS (24 - 52 - 56 - 115 - 130). Cette hyperplasie peut n'intéresser que les anses de Henlé et les tubes collecteurs (115) ou les tubes contournés proximaux (43 - 81).

L'épaississement de la vitrée des tubes est présente dans 16 cas où cette lésion est précisée. Cet épaississement prend le PAS, mais ne prend ni la toluidine, ni les colorants des graisses.

e) Les Kystes.

Ils ne sont pratiquement retrouvés que dans la médullaire. Mais il peut y avoir des kystes corticaux. Généralement répartis dans toute la médullaire,ils peuvent prédominer au niveau de la jonction cortico-médullaire. Ils sont le plus souvent entourés par des anses de Henlé et des tubes collecteurs. Ils ne communiquent ni entre eux, ni avec les voies excrétrices, mais communiquent dans certains cas avec les tubes (52 - 56). L'épithélium qui les borde est cuboïde, aplati, entouré de fibrose. Ils peuvent contenir une substance colloïde avec granulation éosinophiles. La taille des kystes est variable, allant de 50 microns à 1 cm de diamètre ou plus, ainsi qu'il a été vu. La vitrée y est souvent difficile à objectiver. Certains petits kystes peuvent être bordés par un épithélium évoquant un épithélium tubulaire (4). les tubes adjacents peuvent être normaux (43 - 56) ou comprimés et tassés (4).

f) L'interstitium.

La sclérose interstitielle est dans tous les cas présente, ce à des degrés variables. Elle est importante ou très importante dans 20/28 cas soit 72 % des cas.

L'infiltrat interstitiel est fait de cellules rondes (lymphocytes, macrophages). Il prédomine dans les zones où les tubes sont atrophiés et existe dans tous les cas.

Des lacs de substance protéinique fortement PAS positif sont parfois mis en évidence dans le tissu interstitiel du cortex. En quelques endroits, cette substance semble avoir pour origine la rupture de tubules distendus ayant libéré leur contenu dans le stroma.

g) Les vaisseaux sont en général normaux. Cependant, il existe un épaississement pariétal discret, portant sur les 3 tuniques, ou seulement sur l'intima ou la média dans 11 cas (11/29 cas = 37 %).

h) Les cristaux calcaires sont habituellement absents, mais on les trouve dans les tubes dans un cas (124), autour des tubes dans un cas (115), dans les kystes dans un cas (56).

i) La muqueuse des voies excrétrices est normale dans tous les cas où elle a été étudiée.

j) Etudes particulières :

HERDMAN (52) a montré l'absence de gammaglobuline et de complément en fluorescence dans ses cas.

THORN (123) a pu étudier la morphologie des néphrons en micro-dissection ; il constate :

. une diminution du nombre des néphrons dans le cortex.
. un aspect tortueux de la majorité des néphrons ; l'opacification des tubules sur toute leur longueur montre qu'il n'y a plus aucun segment rectiligne.
. l'absence de communication entre les kystes et le reste du néphron.
. une difficulté à isoler tous les néphrons du fait de la fibrose.

HERDMAN (52), dans un cas ici non répertorié, puisqu'il concerne une petite fille présentant une néphropathie type M.K.M.R., associée à une rétinite pigmentaire (voir chapître suivant), a également réalisé une micro-dissection sur la pièce de néphrectomie. Il y constate :

. des tubules contournés très irréguliers avec des segments hyperplasiques, sans lésion kystique.
. des tubes collecteurs corticaux souvent dilatés.
. des kystes à la jonction entre tubes collecteurs corticaux et tubes collecteurs communs et au niveau des tubes collecteurs médullaires.
. des anses de Henlé normales.

— Etude au microscope électronique.

Elle a été faite dans 3 cas (43 - 52) dont 1 non répertorié pour

les raisons sus mentionnées. La vitrée des tubes y est épaissie, irrégulière, laminée, présente des prolongements irréguliers dans le cytoplasme des cellules tubulaires, et ses limites sont floues. La vitrée des kystes a un aspect semblable (43).

HERDMAN (52) précise, en outre, certaines lésions. La fibrose interstitielle est faite de larges bandes de fibrilles collagènes et de pseudo-membranes amorphes entourées d'infiltrats cellulaires. Ce sont les tubes proximaux et distaux et les tubes collecteurs qui semblent être dilatés. La vitrée des tubes est quelquefois en contact direct avec la lumière tubulaire du fait de la disparition de l'épithélium. Les kystes sont entourés d'un épithélium très aplati et d'une vitrée épaisse. Leur lumière est remplie de formations granuleuses semblant représenter des débris nucléaires ou cytoplasmiques. Certains vaisseaux sont dilatés. Leur endothélium est fenêtré, leur vitrée est mal définie ou absente. Cet auteur pense qu'il s'agit de lymphatiques dilatés. Leur lumière est remplie de granulations protéiques et de débris cellulaires.

-- Etude histologique du rein transplanté -

Cette étude concerne certes le cas de HERDMAN ici non répertorié. Signalons cependant que sur prélèvement biopsique pratiqué 2 ans après transplantation, il n'y avait aucune anomalie, en dehors d'un infiltrat par quelques cellules rondes, d'une discrète hypercellularité endothéliale, de quelques tubules atrophiques et d'un glomérule hyalinisé. Ainsi, aucune lésion semblable à celles constatées sur le rein du receveur n'est retrouvée.

IV - Etude des autres organes.

Outre les malformations déjà signalées les constatations essentielles sont :

a) une hypertrophie cardiaque à prédominance gauche, dans les quelques cas ou une hypertension artérielle terminale existe (4 cas).

b) des lésions d'athérome discrètes, chez quelques sujets âgés

c) une hyperplasie, parathyroïdienne souvent avec ostéose fibreuse, est notée dans 9 cas (4 - 50 - 56 - 81 - 119 - 122 - 124 - 130) dont 1 cas avec adénome (122).

d) une hyperplasie des cortico-surrénales dans 4 cas avec syndrome de perte de sel (50 - 81 - 123 - 124).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I - La maladie kystique médullaire constitue une entité anatomo-clinique caractéristique.

Cliniquement, du fait :

. de sa survenue chez un enfant ou un adulte jeune ;

. de son début progressif et insidieux ;

. de l'existence d'une azotémie, d'une anémie, d'un syndrome de perte de sel, d'une hyposthénurie, alors que la tension artérielle est normale, que l'albuminurie est absente, que les culots urinaires, les comptes d'Addis et les voies excrétrices sont normales.

. de son évolution inexorable vers l'insuffisance rénale globale et la mort.

Anatomiquement, du fait :

. de l'atrophie rénale bilatérale et symétrique avec voies excrétrices normales ;

. de la présence de macro et de microkystes presque exclusivement médullaires ;

. et de lésions de néphrite tubulo-interstitielle.

II - Certaines affections peuvent cliniquement simuler cette néphropathie, mais les signes cliniques, biologiques et anatomiques permettent de redresser le diagnostic. Ainsi il convient d'éliminer :

. devant un syndrome de perte de sel, une insuffisance surrénalienne (115 - 124 - 130), bien que l'épreuve à la DOCA soit négative et le test de l'ACTH synthétique, normal.

. devant un syndrome polyuro-polydipsique apparemment isolé lors de la phase de début, un diabète insipide néphrogénique, bien que les fonctions glomérulaires soient normales et l'atteinte anatomique nulle ou insignifiante dans cette affection.

Devant une anémie inexpliquée (115 - 122), il convient de pouvoir la rattacher à une origine rénale grâce aux signes biologiques associés.

III - La néphropathie étant affirmée, il convient de la différencier des autres causes d'insuffisance rénale chronique du sujet jeune:

a) l'absence de tout antécédent de glomérulonéphrite, d'hypertension artérielle, d'oedème, d'albuminurie importante, d'hématurie, de cylindrurie, ou de modifications de protéines sériques, permet d'éliminer les glomérulopathies et les néphropathies d'origine vasculaire.

b) la sémiologie clinique et l'existence de lésions de néphrite tubulo interstitielle conduisent à discuter les néphropathies tubulaires, métaboliques, malformatives et les pyélonéphrites bactériennes.

L'absence de modification des voies excrétrices et des caractères habituellement rencontrés dans certaines affections métaboliques, permet d'écarter les uropathies malformatives et les néphropathies d'origine métabolique.

L'absence de diabète gluco-phosphato-aminé, d'hypercalcémie, d'acidose précoce, de fuite potassique, de néphrocalcinose, permet d'éliminer les différentes néphropathies tubulaires.

c) les pyélonéphrites bactériennes sont plus difficiles à éliminer, notamment lorsque l'étude anatomique ne porte que sur des fragments biopsiques. Cependant, l'absence d'antécédents d'infections urinaires, les culots urinaires, les comptes d'Addis normaux, les urocultures négatives, l'aspect normal des voies excrétrices doivent permettre de trancher. Anatomiquement, la diffusion des lésions dans la maladie kystique médullaire est très différente de l'aspect insulaire, des pyélonéphrites bactériennes. Enfin, l'importance des lésions kystiques est très différente dans les deux affections.

d) le début plus précoce, les données anatomiques doivent permettre de reconnaître les hypoplasies rénales.

IV - Les véritables problèmes naissent des rapports qu'il convient d'établir entre maladie kystique médullaire et les autres polykystoses.

a) la maladie microkystique des reins est très différente, et sa place dans les polykystoses est mal définie. Cette affection se rencontre chez le nouveau-né, chez qui elle entraîne, un syndrome néphrotique congénital dont le pronostic est fatal. Les microkystes sont faits de dilatation des tubes proximaux dans la région corticale et s'associent souvent à des glomérules immaturés.

b) certaines malformations kystiques rénales, en général unilatérales sont très différentes :

1) les aplasies et les hypoplasies multikystiques.

Bilatérales, elles se traduisent par une anémie congénitale vite mortelle. Unilatérales, elles se distinguent par l'existence d'une masse lombo-abdominale unilatérale muette à l'urographie, la présence d'éléments dysplasiques et d'anomalies associées des voies excrétrices.

2) Les kystes simples du rein se traduisent par une masse lombo-abdominale et des images pyélocalicielles déformées.

Les kystes multiloculaires des reins entrainent une masse abdominale déformant le pyélogramme. Le parenchyme rénal adjacent y est normal.

c) la maladie polykystique héréditaire :

1) chez l'adulte et le grand enfant : de nombreux éléments la différencient de la maladie kystique médullaire. Ce sont :

La constance de la transmission autosomique dominante.

L'augmentation de volume des deux reins, le plus souvent palpables.

Une traduction clinique habituellement plus tardive au cours de la 4è - 5è décade de la vie.

Une évolution plus lente n'entraînant la mort qu'entre 40 et 60 ans.

L'existence d'hématurie, d'hypertension artérielle, de douleurs lombaires.

Les images urographiques évocatrices : gros reins bosselés avec déformations, allongement, désorientation des calices.

L'association à des anévrismes intra-craniens, les kystes hépatiques et pancréatiques

Des lésions anatomiques différentes : les deux gros reins contiennent des kystes en ruche d'abeilles répartis de façon homogène dans la médullaire et la corticale.

2) Chez le nouveau-né, le problème ne se pose guère, puisque la symptomatologie de la maladie kystique médullaire est plus tardive, alors que la maladie polykystique du nouveau-né entraîne une mort rapide chez un nourisson porteur de deux reins volumineux déformant l'abdomen.

L'ectasie canaliculaire précalicielle, encore appelée "rein en éponge" de Cacchi et Ricci, constitue une variété particulière de maladie microkystique des reins, localisée aux pyramides, qui apparait très différente de la maladie kystique médullaire pour certains auteurs (4 - 43 - 119 - 121). En effet, elle s'en distingue par :

. sa plus grande fréquence au cours des quatrième, cinquième et sixième décades de la vie.

. l'absence d'incidence familiale, encore que de nombreux cas de maladie kystique médullaire soient sporadiques.

. la fréquence de sa latence clinique : l'affection est souvent reconnue comme une entité radiologique asymptomatique qui n'abrège pas la vie du sujet en dehors des complications et l'insuffisance rénale y est rare.

L'aspect urographique : rein de volume normal ou un peu augmenté, images en flammèches ou en bouquet de fleurs se détachant des calices à l'intérieur du parenchyme rénal.

Les complications particulières à type de néphrocalcinose et de lithiase, qui peuvent être la cause de la pyurie, d'hématurie, de coliques néphrétiques, d'obstruction urétérale.

Son aspect anatomique, car l'atteinte est souvent asymétrique, peut n'affecter qu'un rein ou quelques papilles rénales. Les reins sont de volume normal ou peu augmenté. Les kystes correspondent à des renflements fusiformes ou diverticulaires des tubes de Bellini et s'ouvrent dans les papilles calicielles, communiquant ainsi avec les voies excrétrices. Ces kystes sont souvent entourés d'un épithélium métaplasique stratifié, contiennent fréquemment des calcifications radio opaques, n'atteignent jamais le cortex et confluent quelquefois en vastes cavités anfractueuses.

Reins polykystiques, ectasies canaliculaires précalicielles et maladie kystique médullaire apparaissent donc très différentes les uns des autres. En fait certains auteurs pensent qu'il s'agit d'une entité commune (24 - 26 - 56 - 115 - 123 - 124 - 130).

Ainsi les difficultés diagnostiques qui peuvent naître de faits moins tranchés que ceux précédemment cités peuvent se doubler de problèmes nosologiques. De ce point de vue, certaines constatations n'ont pas encore reçu d'explication valable, ainsi que nous le verrons.

PATHOGENIE

L'étiologie de la maladie kystique de la médullaire rénale est inconnue. Son origine génétique ne peut être affirmée de façon formelle, eu égard au grand nombre de cas sporadiques.

D'autre part, les cas familiaux se transmettent selon deux modes différents. Aussi, cette affection pourrait être le résultat de processus pathologiques différents, qui affectent avec prédilection la région médullaire, l'atteinte corticale étant secondaire. Ceci inclut un défaut de développement d'origine génétique ou non, et une origine acquise toxique ou infectieuse.

Les limites nosologiques d'avec les autres affections kystiques du rein sont difficiles à préciser.

A ce propos, certaines constatations n'ont pas encore reçu d'explication valable. Ainsi FAIRLEY (26) décrit une famille australienne non consanguine, sans affection rénale familiale connue, où sur 2 générations, existent 3 enfants nés aveugles, dont l'un est décédé d'une maladie kystique médullaire et l'autre de reins multikystiques typiques. Le troisième encore vivant semble être affecté de reins en éponge d'après l'urographie intraveineuse.

TRAITEMENT

Aucun traitement à visée étiologique ne peut être proposé.

Il convient donc de reconnaître cette affection dont le pronostic est péjoratif.

Les seules thérapeutiques ne peuvent être que symptomatiques. C'est ainsi qu'il faudra lutter contre un syndrome de perte de sel par une supplémentation sodée adéquate en connaissant les risques de surcharge, pallier la polyurie par un apport hydrique suffisant, lutter contre l'acidose par l'apport de substances tampons.

Au stade d'insuffisance rénale chronique, le traitement est semblable à celui des autres insuffisances rénales globales.

Ajoutons enfin que quelques cas ont pu bénéficier de transplantation rénale avec succés.

LE SYNDROME DE SENIOR

Le syndrome de SENIOR (111) consiste en l'association d'une néphrophatie type néphronophtise, et d'une atteinte rétinienne, généralement une dégénérescence tapéto-rétinienne de type LEBER.

Vu que néphropathies héréditaires et dégénérescences, tapéto-rétiniennes sont des maladies discutées, que leur cadre nosologique n'est point définitivement délimité, l'association des deux est d'une classification encore plus ardue.

Aussi, nous ne retiendrons au titre de syndrome de SENIOR que les cas où la néphropathie présente tous les caractères d'une néphronophtise, et où l'atteinte oculaire présente tous les caractères d'une dégénérescence tapéto-rétinienne LEBER, suivant en cela les critères adoptés par BOIS et ROYER (10) et par OLMER (85).

Nous exposerons ensuite brièvement les cas apparaissant comme voisins, mais non typiques et d'autre part 2 observations où l'association morbide s'enrichit d'autres éléments, posant la possibilité de syndrome nouveau.

Enfin nous réunirons en un tableau, les principales observations de syndromes oculo-rénaux autres jusqu'à présent publiés.

GENETIQUE

C'est avec la considérable question nosologique le problème essentiel posé par le syndrome de SENIOR.

A - ETUDE FAMILIALE -

L'examen de la littérature permet de retenir 30 cas de syndrome de SENIOR répartis en 15 familles ; seule manque à l'étude de ce point celle de SHINODA (1 cas).

Le nombre restreint de cas publiés fait que l'on ne peut être que descriptif, et que les données statistiques n'ont que valeurs indicatrices.

Les 14 fratries répertoriées réunissent 67 enfants. Sur ces 67 enfants, 29 soit 42 % des cas présentent un syndrome de SENIOR ; 5 ont une néphropathie, 7 une dégénérescence tapéto-rétienienne de façon isolée (respectivement ; 7,1 et 10,1 % des cas). Au total 41/67 enfants sont frappés par l'une ou les deux atteintes soit 59,4 % des cas).

Parmi les 29 enfants ayant un syndrome de SENIOR, 15 sont des garçons, 14 sont des filles.

En ce qui concerne les parents, ils ne sont jamais atteints de la maladie. Mais ils peuvent présenter un trouble mineur. Dans 2 familles le père présente une altération discrète de l'électrorétinogramme (10). Dans ces mêmes familles la mère présente le même trouble, il en va de même dans la famille de SENIOR (111). Par ailleurs dans la famille de GUIHARD la mère présente une diminution des clearances de l'urée et de la créatinine ; dans la famille de REISS, une hyper-glycinurie qui intéresse également tous les enfants malades ou sains.

Le taux de consanguinité est extrêmement élevé : 5/14 familles soit 35,7 %.

Des recherches concernant des parents plus éloignés ont parfois été faites. Un déficit visuel est ainsi retrouvé dans 3 familles (77 - 85 - 114). Dans la famille de GUIHARD (38) tous les enfants malades ou apparemment sains ont le même aspect chorio-rétinien pathologique.

B - ETUDE GENETIQUE -

1 - Mode de transmission :

Trois arguments plaident en faveur d'une transmission autosomique récessive de ces 2 maladies.

Le sex-ratio est normal, qu'il s'agisse d'ailleurs de malades atteints du syndrome complet ou de sujets présentant une seule maladie. Le taux de consanguinité est particulièrement élevé (5/14 familles = 35,7 %).

La distribution est horizontale, la génération parentale est indemne d'affection comparable à celle présentée par les enfants.

Les 2 cas présentés par BOIS et ROYER (10) sont cousins germains. Ce fait pourrait plaider contre la récessivité. En fait, sachant qu'il existe entre les 2 familles une consanguinité haut située, que l'apparentement entre les 2 sujets est double, et que dans chacune de ces 2 familles, les 2 parents présentent une altération discrète du tracé électro-rétinographique, la récessivité devient plus que probable.

SENIOR (111) avait évoqué à propos de la famille qu'il étudiait, la possibilité d'une transmission dominante à expressivité variable, la mère présentant une réponse réduite à l'électrorétinogramme (aplatissement de l'onde b) alors que cet élément n'était pas retrouvé chez le père. Dans la famille de SIMON, il était également fait état, chez les membres éloignés de la famille, de réponses réduites à l'électrorétinographie, de troubles de la vision ou d'anomalies pigmentaires de la rétine. Il paraît cependant difficile de rattacher ces éléments à l'amblyopie précoce et rapidement cécitante induite par la dégénérescence tapéto-rétinienne survenue chez les malades de la génération suivante.

Peut-être peut-on évoquer à ce propos un trait hétérozygote, de même en ce qui concerne la famille de GUIHARD (38) où la mère présente de façon isolée, une diminution des clearances de la créatinine et de l'urée. Nous avons vu au chapitre néphronophtise des cas similaires et les problèmes qu'ils posent. Ici sans doute, comme précédemment les cas rapportés sont trop peu nombreux pour que soient tirées des conclusions définitives.

Il reste cependant, que le calcul des proportions de sujets atteints de l'une ou l'autre maladie ne permet pas de retrouver le taux théorique de 25 % attendu en cas de transmission récessive et s'approche des proportions théoriques de la dominance. L'explication de cet excès de sujet malade semble d'ordre statistique. Le mode excessivement sélectif du recrutement, la notion familiale s'attachant à ces affections, peuvent à eux seuls expliquer le grand nombre de malades par rapport aux sujets sains.

2 - Un ou deux gênes ?

Une remarquable étude génétique a été faite en 1970 par Mrs BOIS et ROYER à partir de 8 familles choisies en raison de leur homogénéité : SENIOR (111), LOKEN (69), CONTRERAS (15), MEIER (77), SIMON (114), GORDILLO (44), et 2 observations personnelles.

Pour les auteurs, trois hypothèses peuvent être soulevées : ou bien les deux maladies sont transmises de façon totalement indépendante et l'association des lésions oculaire et rénale ne relèverait que du hasard, ou bien les deux maladies sont conditionnées par des gênes différents qui peuvent dans certains cas se lier (linkage) ou bien les deux maladies sont induites par un gêne unique pleiotropique à pénétrance variable déterminant tantôt, l'atteinte oculaire, tantôt l'atteinte complète.

Cette dernière hypothèse paraît la plus vraisemblable.

En effet, pour le Pr ROYER, il existerait toujours une atteinte oculaire mise en évidence par des anomalies de l'électrorétinogramme chez tous les enfants atteints de néphronophtise.

Là encore, des enquêtes systématiques pourront seules donner la clef du problème.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

A - Les dégénérescences tapéto-rétiniennes(10) -

Elles résultent d'une altération, primaire, progressive et généralement prématurée, d'un tissu qui s'était d'abord apparemment développé de façon normale. Ce processus abiotrophique intéresse au début les couches externes, sensorielles de la rétine, et s'étend par la suite à l'épithélium pigmentaire - le tapétum - puis à toutes les couches rétiniennes. Il s'ensuit une migration plus ou moins importante de pigment à partir de l'épithélium pigmentaire.

Le domaine des dégénérescences tapéto-rétiniennes est actuellement en plein remaniement, et la nosologie en est assez confuse. Une infinité de nuances sur le plan de la clinique, de l'âge d'apparition, des modes de transmission, ont donné naissance à un grand nombre de variétés et de sous variétés. En raison de la très large gamme de formes intermédiaires et des types apparemment différents rencontrés à l'intérieur d'une même famille, on a actuellement tendance à considérer qu'il existe une hérédo-dégénérescence unique, à formes multiples.

La forme la mieux individualisée, correspond à la maladie de LEBER, congénitale et fréquemment cécitante. Le déficit est très précoce, dans les premiers mois de la vie, et entraîne rapidemment une amblyopie sévère. Le fond d'oeil est le plus souvent normal, mais l'électrorétinogramme met en évidence une absence totale de réponse électrique aux stimulations lumineuses, signant ainsi l'aplasie massive du neuro-épithélium sensoriel.

Les dégénérescences tapéto-rétiniennes sont héritées de façon variable. Il existe au moins cinq modes connus de transmission. Dans la majorité des cas, la transmission est récessive autosomique. Elle correspond généralement à la forme la plus typique de la maladie, à début précoce, sévere, fréquemment associée à d'autres anomalies héréditaires. Lorsque le mode de transmission est dominant autosomique (20 % des cas) l'évolution de la maladie est moins grave, et l'association moins fréquente. On note enfin d'autres modes héréditaires, lié au sexe et récessif, dominant incomplètement lié au sexe ou intermédiaire lié au sexe.

L'association de dégénérescences tapéto-rétiniennes à d'autres anomalies héréditaires est noté dans 70 % des cas. La liste de ces associations est variée, mais le groupe le plus souvent rencontré est celui des maladies du métabolisme (32). L'essai de classification des dégénérescences tapéto-rétiniennes, actuellement adopté, tend à les considérer comme les conséquences ophtamologiques de maladies métaboliques.

B - La néphronophtise dans le cadre du syndrome de SENIOR :

Concernant l'étude de ce point, il ne nous fut matériellement possible que de réunir 20 observations des 40 cas que la littérature mondiale nous permet de répertorier.

Les principaux éléments symptomatologiques sont consignés en tableaux. L'examen de ceux-ci nous permet de constater que ces différents cas ne s'écartent pas du profil établi au chapitre I du présent travail.

Toutefois 3 cas sont remarquables : ceux de MEIER et HESS (77), publiés en 1965, et qui sont les premiers cas de néphronophtise rapportés chez l'adulte. Ils concernent trois sujets de 27,30, et 33 ans, porteurs de la double atteinte rénale et oculaire, appartenant à une famille de 6 enfants nés de parents consanguins. Le frère cadet de cette fratrie, âgé de 21 ans, est uniquement porteur de la maladie oculaire, tandis que la soeur ainée âgée de 38 ans n'est atteinte que de la seule lésion rénale.

Mais ainsi que nous l'avons vu au chapître néphronophtise, des cas intéressant l'adulte ont été ultérieurement rapportés ; d'autre part, ils constituent la majorité des cas de maladie kystique de la médullaire rénale.

L'évolution est bien entendu liée à la maladie rénale.

L'anatomie pathologique rénale n'offre point de particularité. Notons les lésions d'artériosclérose importante relatées par SENIOR.

Quant au diagnostic différentiel, nous l'avons étudié également dans le chapître néphronophtise. Il va de soi que l'association de l'atteinte oculaire à la néphropathie ne peut qu'aider au diagnostic.

PATHOGENIE

Nous l'avons en partie évoquée.Pour FONTAINE et SARAUX (30 - 107) l'aspect histologique et électronique, l'étude histo-chimique démontrent la présence de rudiments de cônes ce qui permet d'éliminer la dysplasie et d'affirmer la dégénérescence du neuro-épithélium, dégénérescence qui pourrait apparaître très tôt, peut-être même avant la naissance.

Ainsi l'affection serait due à un trouble enzymatique d'origine génétique intéressant à la fois le tubule rénal et l'épithélium sensoriel de la rétine.

La conception de FRANCESCHITTI et FRANCOIS (31 - 33) est plus classique. La dégénérescence tapéto-rétinienne ne relèverait pas d'un processus dégénératif mais d'une dysplasie primitive analogue à la dysplasie primitive des tubes contournés.

NOSOLOGIE

A - Un certain nombre d'observations sont très voisines (sinon identiques) au syndrome de SENIOR :

1 - MOREAU (80), fait état du cas d'une enfant de 15 ans au sujet de laquelle une double consanguinité parentale pouvait être démontrée. Elle était au stade terminal d'une néphronophtise dont les premiers signes sont apparus vers l'âge de 8 ans. Le fond d'oeil était le siège d'une dégénérescence chorio-rétinienne pigmentaire. Il n'était hélàs pas rapporté d'autres éléments quant à la symptomatologie oculaire.

2 - HERDMAN (52)rapporte le cas d'une famille de 4 enfants, issus de parents sains et non consanguins. Toutefois la mère présente un chiffre limité de clearance de la créatinine, et une accélération de la vitesse de sédimentation. Ces éléments étaient isolés, le reste du bilan rénal s'avèrant normal.

Des quatre enfants, 4 filles, 2 sont au plan rénal tout à fait normales ; les 2 autres, âgées de 7 et 5 ans sont atteintes de maladie kystique de la médullaire rénale, anatomiquement démontrée pour l'ainée sur pièce de néphrectomie, sur ponction biopsie rénale pour la cadette. Mais, la petite fille de 7 ans présente en outre une discrète rétinite pigmentaire avec nystagmus congénital. L'électrorétinogramme n'a point été pratiqué ni chez les enfants, ni chez les parents.

3 - SCHIMKE (109) décrit le cas de 2 cousins germains issus de 2 familles consanguines. Ces 2 jeunes gens (18 et 22 ans) présentent un diabète vasopressino-résistant, azotémie progressive et rétinite pigmentaire. L'histoire, la symptomatologie clinique et biologique, l'histologie, suggèrent tout à fait une néphronophtise. Cependant l'auteur introduit le terme de dysplasie réno-rétinienne, qu'il considère comme une entité spécifique. Il fonde cette distinction sur l'existence de la rétinite, et sur l'absence de perte rénale de potassium par les 2 patients. Ce dernier élément peut sembler assez ténu.

4 - PRICE (89) quant à lui, étudie le cas d'une famille de consanguins ayant 3 germains : les 2 aînés (21 et 20 ans) présentent une maladie kystique de la médullaire rénale, associée à une atteinte rétinienne ; la cadette (18 ans) n'est porteuse que de la seule atteinte oculaire.

Toutefois l'atteinte oculaire est ici différente d'une dégénérescence tapéto-rétinienne, et consiste en une dégénérescence maculaire.

B - Ailleurs le syndrome de SENIOR s'enrichit d'association singulière :

1 - "Le syndrome de MAINZER" (72 - 106)

Cet auteur décrit le cas d'une famille de 3 enfants issus de parents sains et non consanguins. Deux enfants (1 garçon de 10 ans, 1 fille de 14 ans) présentent :

- une néphronophtise
- une rétinite pigmentaire

- une ataxie cérébelleuse
- des anomalies osseuses consistant en trouble de l'ossification enchondrale

Ces anomalies consistent en épiphyses en forme de cône au niveau des phalanges des mains et des pieds. Autres stigmates du trouble de l'ossification enchondrale :

- tête fémorale de petite taille
- brièveté du col fémoral
- calcification irrégulière et sclérose au niveau des régions métaphysaires
- os arqués

Il est intéressant de rapprocher cette observation de celle de ANTOINE (2) concernant un père et un fils présentant néphrite chronique, rétinite pigmentaire et densification osseuse.

2 - L'observation de DURAND (19) rapporte le cas d'une fille décédée à l'âge de 10 ans et 3 mois, et qui présentait un syndrome caractérisé par l'association :

- d'une dégénérescence tapéto-rétinienne ;
- d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique
- d'une grave débilité mentale doublée de crises comitiales
- d'une surdité
- d'une obésité avec hyperlipémie
- d'une Ichtyose
- et au cours des derniers mois de la vie, une importante hépatomagalie avec dépigmentation des cheveux

L'examen autopsique, et surtout les examens histologiques et histochimiques ont montré une atteinte rénale réalisant le cadre de la néphronophtise, des altérations du système nerveux central, avec raréfaction neuronale, une atteinte des voies optiques prégéniculées, des images de dégénérescence trans-synaptique des corps genouillés. Il y a dans tous les viscères une surcharge lipidique représentée au niveau du foie par un protéolipide et au niveau d'autres parenchymes (poumons, myocarde et reins) par un complexe lipide-mucopolysaccharide. Une surcharge glycolipidique très discrète était enfin évidente au niveau de quelques neurones corticaux. Une hyperactivité de certaines hydrolases acides a été démontrée au niveau du foie et du tissu nerveux.
Les rapports entre cette observation avec d'autres cas de la littérature font conclure à son auteur qu'elle entre probablement dans le cadre des lipidoses.

C - Autres syndromes oculo-rénaux.

Nous avons enfin réuni en un tableau les principales observations faisant état d'une dégénérescence tapéto-rétinienne associée à une néphropathie héréditaire autre que la néphronophtise.

Seule l'enquête systématique : électrorétinogramme devant tous cas de néphronophtise et dans l'entourage de celui-ci par exemple, pourra permettre de situer le syndrome oculo-rénal par rapport à la néphropathie, et de lui donner sa signification.
Quant aux rapports de ces syndromes entre eux, seules des données étio-pathogéniques nouvelles pourraient permettre de les établir. En leur absence, une classification descriptive s'impose.

ETUDE COMPARATIVE

NEPHRONOPHTISE ET MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

La similitude de nombreux éléments cliniques et anatomiques a fait rapprocher les deux affections (1 - 4 - 21 - 42 - 52 - 79 - 86 - 121 - 127 - 132).

I - CERTAINS ELEMENTS FONDAMENTAUX SONT IDENTIQUES DANS LES DEUX AFFECTIONS.

Il s'agit d'affections souvent familiales, se transmettant le plus souvent sur le mode récessif autosomique, et assez fréquemment sur le mode dominant.

Elles frappent le sujet jeune.

Un intervalle libre net entre naissance et la survenue des premiers signes.

Un début progressif et insidieux, caractérisé par un syndrome tubulaire distal isolé, sans signe d'atteinte glomérulaire ou tubulaire proximal accessible aux méthodes usuelles et comportant un trouble de concentration des urines avec polyuro-dipsie, une anémie, un syndrome de perte de sel, des troubles du développement squelettique chez l'enfant, des anomalies urinaires mineures (culot urinaire normal, urocultures négatives, albuminurie faible ou absente), une tension artérielle normale.

La survenue secondaire à bas bruit de signes d'insuffisance rénale globale qui fait que de nombreux cas ne sont observés qu'à ce stade. (hyperazotémie avec acidose et hypocalcémie).

Une évolution fatale entraînant la mort chez un sujet jeune.

Des reins de volume normal ou diminué sur les radiographies. Des voies excrétrices normales ou subnormales après opacification.

Une enquête étiologique négative.

Anatomiquement, on trouve dans les deux maladies :

. des reins atrophiques avec cortex aminci ;
. des cavités excrétrices normales ;
. un effacement de la jonction cortico-médullaire ;
. des lésions de néphrite tubulo-interstitielle diffuse avec atrophie
. dilatation et hypertrophie des tubes qui ont souvent un aspect tortueux et une vitrée épaissie, une hyalinisation glomérulaire secondaire à point de départ périphérique et d'intensité variable, sans prolifération endothéliale ou épithéliale ;
. des vaisseaux normaux ou subnormaux ;
. des kystes à prédominance médullaire, le plus souvent microscopiques, fréquemment macroscopiques.

II - CEPENDANT, CERTAINS CARACTERES CONDUISENT A ETABLIR DES DIFFERENCES.

A - Hérédité -

Dans la néphronophtise, une histoire familiale est retenue dans 79,3 % des cas. La grande majorité des cas est en faveur d'une transmission selon le mode récessif autosomique. Une transmission sur un mode dominant existe de façon certaine seulement dans une famille sur 55. Mais l'existence de 5 familles où l'un des parents présente un trouble de concentration des urines, pose le problème d'une récessivité incomplète ou d'une dominance à expressivité variable qui serait dès lors plus fréquente qu'il n'apparaît. De plus, une enquête systématique portant sur 18 familles suédoises et prolongée dans le temps, plaide en faveur de cette dernière conception.

Dans la maladie kystique médullaire, une histoire familiale n'est retenue que dans 27/46 cas : soit dans 57,7 % des cas ; les autres cas sont sporadiques.

Parmi les cas familiaux deux modes de transmission ont été décrits. Dans 3/29 familles (10,3 %) représentant 19/46 cas soit 41,3 % des cas, la transmission se fait sur le mode dominant. Dans 6/29 familles (20,7 %) représentant seulement 8 cas sur 46 soit 17,4 % des cas, la transmission se fait sur le mode récessif autosomique. Il n'y a aucun cas de consanguinité connu.

Qu'il s'agisse de cas dénommés maladie kystique de la médullaire rénale, ou néphronophtise, GARDNER (35) se fondant sur le caractère familial de l'affection et sur le mode de transmission, distingue deux groupes : cas familiaux, cas non familiaux.

Parmi les cas familiaux, il démontre l'existence de 2 sous-groupes. Le premier se caractérise par un mode de transmission dominant, intéressant essentiellement des adultes qui font une maladie dont l'évolution est rapide. Le second par un mode de transmission récessif autosomique, intéressant essentiellement des enfants qui font une maladie dont l'évolution est plus longue. Ces différences sont statistiquement très significatives.

Les caractéristiques des cas non familiaux apparaissent intermédiaires. Pour GARDNER, ce fait résulte que ce groupe ou le mode de transmission n'est pas apparent, comporte en fait à la fois des formes récessives, et des formes autosomiques.

Au total, il propose la classification suivante :

1 - Maladie kystique médullaire familiale

a) Néphronophtise juvénile

- survenue durant la petite enfance, l'enfance ou l'adolescence
- trait récessif

b) Maladie kystique de la médullaire rénale

- survenue chez l'adulte jeune
- trait dominant

2 - Maladie kystique médullaire non familiale

B - AGE DE DEBUT ET DE DECES -

La distribution des âges est différente dans les deux affections.

L'âge de début n'excède 15 ans que dans 2/84 cas de néphronophtise (2,3 % des cas), alors que la maladie kystique de la médullaire, l'âge de début est supérieur à 15 ans dans 23/34 cas (soit 67,6 % des cas). La néphronophtise apparaît être une maladie de l'enfant (âge moyen de début : 5 ans et 2 mois), et la M.K.M.R. une maladie de l'adulte (âge moyen de début : 22 ans et 6 mois).

L'âge de la mort est en moyenne de 10 ans et 9 mois dans la néphronophtise, alors qu'il est de 27 ans et 4 mois dans la maladie kystique médullaire.

En fait, il existe une certaine intrication des âges de début et de décès, puisque les âges extrêmes de début et de décès dans la néphronophtise sont de 6 mois/19 ans et 1 an 4 mois/27 ans alors qu'ils sont de 5 ans/50 ans et 9 ans/51 ans dans la maladie kystique médullaire. De plus, certains auteurs ont décrit des néphronophtises survenant chez l'adulte (42 - 68 - 79).

C - PRONOSTIC -

La survie moyenne entre les premiers signes et le décès est plus courte dans la maladie kystique médullaire (3 ans et 11 mois) que dans la néphronophtise (5 ans et 4 mois).

D - SYMPTOMATOLOGIE -

La polyuro-polydipsie est révélatrice dans 69,2 % des cas (63/91) de néphronophtise, alors qu'elle ne l'est que dans 25 % des cas dans la maladie kystique médullaire. L'anémie est révélatrice dans 39/91 cas, dans la néphronophtise (43 %), et dans 14/36 cas de maladie kystique médullaire : (38 %).

L'intervalle qui sépare la date d'apparition du syndrome tubulaire distal isolé et celle de la survenue de l'insuffisance rénale globale est plus net dans la néphronophtise. Ainsi, le trouble de concentration des urines évolue en dehors de toute insuffisance rénale pendant plus de 2 ans dans 74,3 % des cas de néphronophtise, contre 33,3 % des cas de maladie kystique médullaire.

Le syndrome de perte de sel est beaucoup plus fréquent dans la maladie kystique médullaire (15/46 cas soit 33 %) que dans la néphronophtise où l'on ne relève que 4 cas sur 92 (4,4 %).

E - ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

Les différences essentielles tiennent à l'existence ou non de kystes. Leur absence ne pouvant être affirmée que sur des reins entiers, ne sont comparées que les études anatomiques mascroscopiques faites dans les deux affections. Les macrokystes existent dans 100 % des cas de maladie kystique de la médullaire, contre 58,5 % des cas de néphronophtise.

Dans la maladie kystique médullaire, les kystes sont beaucoup plus nombreux et leur localisation est surtout médullaire. Ils sont moins nombreux et plus uniformément répartis dans le cortex et la médullaire dans la néphronophtise.

III - EN FAIT, LES DIFFERENCES PEUVENT N'ETRE QU'APPARENTES :

Du fait du caractère héréditaire habituellement retenu comme indispensable au diagnostic, certains cas sporadiques n'ont pas été inclus dans la néphronophtise et ont été considérés comme des pyélonéphrites chroniques. Si de tels cas avaient été rapportés plus souvent, l'incidence familiale de la néphronophtise se rapprocherait de celle de la maladie kystique médullaire.

Deux modes de transmission génétiques n'impliquent pas 2 maladies différentes (il est d'autres exemples) et chaque mode de transmission peut fort bien imprimer un profil particulier aux caractères évolutifs de l'affection. Il en résulte que le mode de transmission ne peut être retenu comme élément d'exclusion. D'ailleurs les deux modes : dominant et récessif autosomique, sont retrouvés ou probables, à la fois dans les cas décrits sous le nom de néphronophtise, et ceux décrits sous le nom de maladie kystique médullaire.

L'exemple singulier de la famille de SWORN (122), où 2 jeunes enfants sont atteints d'une néphronophtise typique et où la soeur âgée de 20 ans présente une néphropathie cliniquement et anatomiquement compatible avec le diagnostic de maladie kystique de la médullaire, souligne l'étroite parenté sinon l'identité des 2 affections.

Au plan clinique notons que les cas pédiatriques de maladie kystique de la médullaire rénale sont tout à fait superposables à ceux, similaires de néphronophtise ; ainsi la polyuro-polydipsie y est révélatrice dans 55 % des cas (6/11 cas), le retard staturo-pondéral souvent retrouvé, l'hypertension artérielle toujours absente.

Le terme juvénile qui s'attache à celui de néphronophtise a sans doute fait écarter de ce cadre des affections similaires survenant chez l'adulte. Ainsi, un cas de NUSSBAUN cité par AXELSON (4), survenu chez une femme de 37 ans, décédée à 37 ans dans un tableau de néphrite avec perte de sel, sans hypertension, sans infection urinaire et dont le père et le frère étaient décédés d'affections rénales. Ses petits reins dont les lésions ont été interprêtées comme une pyélonéphrite chronique étaient en fait compatibles avec le diagnostic de néphronophtise. Dans certaines familles enfin, la néphronophtise a pu être décrite chez des enfants et des adultes (79). L'exclusivité juvénile de la néphronophtise n'est donc peut-être qu'apparente.

L'existence de macrokystes paraissant indispensable pour affirmer le diagnostic de maladie kystique médullaire, de nombreux cas de cette affection auraient pu être considérés comme des pyélonéphrites chroniques, si ces kystes n'y avaient pas été observés sur la pièce autopsique. Ainsi, dans le cas rapporté par FAIGEL (24), le diagnostic initial, porté d'après l'étude d'un fragment prélevé par biopsie rénale chirurgicale, est celui de pyélonéphrite chronique. L'examen nécropsique a seul relevé l'existence de macrokystes.

Dans la famille rapportée par GOLDMAN (43), certains membres ont des kystes assez importants pour jusfifier le diagnostic de maladie kystique médullaire. Mais chez d'autres membres, il n'y a que des microkystes sur les fragments prélevés par biopsie rénale, alors que les faits cliniques et les autres éléments histologiques sont semblables. Enfin, dans de nombreux cas de la littérature, la distinction entre micro et macrokystes est difficile à faire. La transition entre petits et gros kystes évoque un processus similaire, si bien que la distinction faite sur le seul critère de la présence de macrokystes peut sembler artificielle.

La différence de localisation des kystes est difficile à affirmer. Les différentes localisations de kystes dans la néphronophtise peuvent être retrouvées dans la maladie kystique médullaire. Les études par micro-dissection (52 - 124) des néphrons dans chacune des deux affections ne permettent pas d'établir de distinction. STRAUSS (120) a pu comparer les coupes histologiques des cas d'IVEMARK (60) et celles des cas qu'il avait publiés précédemment. L aspect est identique dans tous les cas.

Il est possible que l'affection soit anatomiquement plus avancée chez l'adulte. Si la maladie évolue lentement, l'hypertrophie peut atteindre plus de néphrons, et à un stade avancé ces néphrons hypertrophiés sont obturés par le procéssus de rétraction et les kystes se développent.(chez le jeune enfant, la maladie évolue plus rapidement, si bien que la plupart des néphrons sont touchés simultanément). Ceci peut expliquer la plus grande fréquence des kystes chez l'adulte.

Cependant, même les auteurs qui pensent que néphronophtise et maladie kystique de la médullaire rénale sont un seul et même syndrome, n'écartent pas la possibilité d'étiologies différentes (79). Si des erreurs congénitales du métabolisme sont en cause, entraînant des anomalies fonctionnelles et des altérations anatomiques progressives secondaires, il n'est pas surprenant que les tableaux réalisés soient très semblables.

En effet il est bien connu qu'en matière de pathologie rénale des agressions différentes peuvent aboutir à des faits pathologiques semblables.

Néphronophtise et maladie kystique de la médullaire rénale constituent donc au plan clinique et anatomique un syndrome commun. Mais les nuances les séparant peuvent sous-tendre des étiologies différentes, et il n'est pas exclu que ceci soit également vrai à l'intérieur même de l'un ou l'autre cadre.

NEPHRONOPHTISE ET SYNDROME DE SENIOR

Le Syndrome de SENIOR pose essentiellement le problème de la signification de l'atteinte rétinienne.

Le nombre de cas rapporté : 30, l'étude génétique (10) semble plaider en faveur de l'autonomie de ce syndrome. Cependant il est difficile de conclure de façon définitive, eu égard à la grande fréquence des dégénérescences tapéto-rétiniennes, et à leur extrême polymorphisme clinique. Association morbide "fortuite" ou traduction d'une même anomalie primitive, tel est le problème qui reste à trancher.

L'enquête systématique pourrait y aider. L'électrorétinogramme n'a jamais été pratiqué devant une néphronophtise apparemment isolée de sorte qu'il est possible, que nombre de dégénérescences tapéto-rétiniennes soient passées inperçues. Aussi pensons-nous, que l'électrorétinogramme s'impose devant toute néphronophtise, et qu'à l'inverse, l'épreuve de concentration des urines s'impose devant toute dégénérescence tapéto-rétinienne.

Si la double atteinte était plus répandue qu'il n'est dit, la signification pathogénique de la néphronophtise s'en trouverait modifiée.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

A propos d'un cas de néphronophtise ayant posé un difficile problème diagnostique, nous avons repris l'étude de cette affection décrite en 1951 par FANCONI.

Notre bilan porte sur 92 observations qui représentent à quelques unités près, l'ensemble des observations de néphronophtise publiées à ce jour. Le profil clinique, biologique et anatomo-pathologique en semble aujourd'hui bien précisé. En revanche, se dégagent de cette étude, des problèmes d'ordre génétique, pathogénique, nosologique.

Génétique : alors que la transmission autosomique récessive de l'affection semblait acquise, certains cas ultérieurement rapportés ont suggéré la possibilité d'une transmission dominante.

Pathogénique : l'atteinte tubulaire distale semble être le primum-movens de l'affection. En fait, des investigations plus poussées ont évoqué la possibilité d'une participation proximale. Quant au problème étiologique proprement dit, il est difficile aujourd'hui d'en entrevoir l'issue. Toutefois il convient de souligner l'intérêt du parallèle établi entre la néphronophtise et certaines néphropathies toxiques humaines (telle la néphropathie endémique des Balkans) ou expérimentales. L'existence d'une maladie identique à la néphronophtise chez la souris, offre un modèle intéressant. Cette découverte étant très récente, il est permis de formuler des espoirs.

Nosologique : c'est l'étude des rapports de la néphronophtise avec la maladie kystique de la médullaire rénale d'une part, avec le syndrome de SENIOR d'autre part. Ces deux entités sont envisagées, en deux chapitres distincts dans la suite de notre discussion.

La maladie kystique de la médullaire rénale dont la première observation est due à THORN en 1944, fut plus particulièrement étudiée par STRAUSS (1962).

Le bilan que nous faisons de la maladie, porte sur 46 observations, ce qui représente la quasi-totalité des observations de la maladie kystique de la médullaire rénale, à ce jour publiées.

L'affection offre des problèmes superposables à ceux présentés par la néphronophtise.

Le syndrome de SENIOR consiste en l'association singulière, d'une néphronophtise et d'une dégénérescence tapéto-rétinienne. Le nombre de 30 cas rapportés et l'enquête génétique dont il a fait l'objet, justifie l'autonomie, peut être provisoire, qui lui a été conférée.

Le quatrième chapitre de notre discussion est consacré à l'étude comparative de ces trois entités. La ressemblance entre néphronophtise et maladie kystique de la médullaire rénale est troublante. Seules des nuances non déterminantes les séparent ; essentiellement, âge de survenue, mode de transmission : les kystes ne pouvant avoir valeur discriminative. Quant au syndrome de SENIOR il pose par rapport à la néphronophtise le problème non résolu, de la signification de l'atteinte rétinienne.

Ainsi que nous nous sommes efforcés de le suggérer tout au long de ce travail, l'enquête systématique serait dans une certaine mesure à même de résoudre les différentes inconnues que nous venons d'évoquer.

Il nous paraît indispensable, devant la possibilité d'une néphronophtise que, parents, frères et soeurs, et si possible parents plus éloignés du patient, soient systématiquement explorés et qu'au moins un bilan rénal minimum comportant obligatoirement une épreuve de concentration soit effectuée chez chacun d'eux. Ceci permettrait de localiser de façon précise les cas de néphronophtise au sein d'une même famille et ainsi de suggérer le mode de transmission. L'étude des antécédents familiaux est également indispensable.

En second lieu, des diagnostics précoces (dans la fratrie, par exemple) seront ainsi faits. De sorte que la nature exacte de l'atteinte tubulaire pourra être précisée, avant que l'insuffisance rénale ne vienne obscurcir le tableau.

Quant à la situation du syndrome de SENIOR par rapport à la néphronophtise, celle-ci pourrait à notre sens être mieux définie, si devant toute néphronophtise un électrorétinogramme était systématiquement pratiqué, et si devant toute dégénérescence tapéto-rétinienne, une épreuve de concentration était systématiquement faite.

L'intérêt de ces investigations n'est pas seulement spéculatif. Il est au plan du conseil génétique, évident. Lorsqu'une transplantation rénale est envisagée, qu'une enquête familiale soit faite, en vue du choix judicieux d'un donneur, devient capital.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALEXANDER F., CAMPBELL S. : Familial uremic medullary cystic disease-pediatrics, 1970, 45, 1024.

2 - ANTOINE B., BRAUN-VALLON S., d'ANGLEJEAN G., PERRIN D., DUNOP J.P., et RYCKEWAERT A. : Néphropatie familiale avec atteintes osseuses et chorio-rétinienne - J. Urol., Néphro, 1963,69,81.

3 - ASMAL A. C. : Hereditary renal disease, retinis pigmentosa and other abnormalities - S. Af. Med. J., 1969, 43,1033-6.

4 - AXELSON U., ODLUND B. : Cystic disease of the renal medulla and its possible relationsto juvenile nephronophtisis - Acta Med. Scand., 1968,183,275,80.

5 - BEARN A. G. : Genetic and cellular bases of congenital renal dysfonction. Introductory remarks on session. I. Structural defects-birth Defects., 1970, 6, 8.

6 - BENETT W. M : Cystic disease of renal medulla-Ann. Intern. Med., 1970, 74,1011, 2.

7 - BERNSTEIN J. : Morphology of inherited renal developmental abnormalities. Birth Defects., 1970, 6, 9-11.

8 - BERNSTEIN J. : Heritable Cystic desorders of the kidney the mythology of polycystic disease-Peadiatr. clin. N. Am., 1971, 18, 435-44.

9 - BERTAGGIA A., DEPASCALE A., FASSETA G., : considerazionni su due casi di netropatica tubulo-interstiziale cronica idiopatica infantile - La pediatria, 1966, 74, 1044.

10 - BOIS E., ROYER P. : Association de néphropathie tubulo-interstitielle chronique et de dégénérescence tapéto-rétinnine. Etude génétique-Arch. fr. Ped., 1970, 27, 471-81.

11 - BOLETTI M., DEPASCALE A., MARIN A. : Contributo allo studio anatomo-patologico della nefronoftisi giovanile idiopatica-Riv. Anat. Pat., 1957,16,557.

12 - BROBERGER O., WINBERG J., ZETTERSTROM R. : Juvenile nephronophtisis. Part. I.A genetically determined nephropathy with ypotonic polyura and azotaemia-Acta Paediat., 1960, 49, 470.

13 - BROOKS W.D.W., HEASMAN M.A., LOVELL R.R.H. : Occurence of cystinuria and retinitis pigmentosa in the same family-Lancet, 1949, 1, 1096.

14 - CHRISTIAENS L., HABIB R., GAUDIER B., FOVET-POINGT O., CUVELIER R., LE PEN S. : Nephronophtise de Fanconi : Etude de quatre observations-Ann. Pediat., Sem. Hop., 1964,40, 2408.

15 - CONTRERAS B.C. , ESPINOZA S.J. : Discussion clinica y anatomopatologica de enfermos que presentaron un problema diagnostico-Pediatr. (Santiago), 1960, 3, 271.

I6 - CONTRERAS F., PATRON N., SANCHEZ. : Quistes y displasias renales Arch. Urol. esp., I97I, 24, 39-60.

I7 - CRACIUM E.C., ROSCULESCO. : On danubian endemic familial nephropathy somes problems-Amer. J. Med., I970, 49, 774-9.

I8 - DEKABAN A.S. : Familial occurence of congenital retinal blindness and developmental renal lesions - J. Genet., I969, I7, 289-96.

I9 - DURAND P. BUGIANI O., PALLADINI G., BORRONE C., CELLA G DELLA., SILIATO F., Nephropathie tubulo-interstielle chronique, dégénérescence tapéto-rétinienne et lipidose généralisée. Analyse d'une observation anatomo-clinique - Arch., Fr;, Pediatr., I97I, 28, 9I5 à 927.

20 - DYSZY-LAUBE B. et al. : Familial nephronophtisis. (medullary cystic disease)- Pediatr. Pol., I97I, 46, I537- 40.

21 - EDITORIAL. : Cystic diseases of the kidney - New.Engl. J. Med., I029, I966.

22 - EDWARDS W/C., PRICE W.D., MACDONALD R. Jr. : Congenital amaurosis of retinal origin (Leber) - Amer. J. Ophtalmol., U.S.A., I97I, 72, 724-728.

23 - ENELL (H.) : Two siblings with familial juvenile nephronophtisis- Nord. med, I952, 48, II79.

24 - FAIGEL H.C. : Congenital cysts of the renal medulla. A case with severe refractory anemia-Am. J. Dis. Child., I964, I07, 277.

25 -FAIGEL H.C.: Reply to Dr Winberg - Amer. J. Dis. Child., I964, I08, 566.

26 - FAIRLEY K.F., LEIGHTON P.W., KINCAIDSMITH P. : Familial visual defects associated with polycystic kidney and medullary sponge kidney-Brit. Med. J., I963, 1, I060.

27 - FANCONI G., HANHART E. , Von ALBERTINI A., UHLINGER R., DOLIVO G., PRADER A. : Die familiare juvenile nephronophtise (die idiopathische parenchymatose Schrumpfnière) - Helv. Paediat. Acta., I95I, 6,I.

28 - FETTERMAN G.H., FABRIZIO N.S., STUDNICKI F.M. : The study by microdissection of structural tubular defects in certain exemples of the hereditary nephropathies. In proceedings of theIIIrd international congress of Nephrology Washing. D.C., I966, I967, vol. 2, P. 235-250 Karger, Basle ana New-York.

29 - FONTAINE M. : Les cécités de l'enfance, I vol., Masson éd., Paris, I969.

30 - FONTAINE J.L., BOULESTEIX J., SARAUX H., LASFARGUES G., GRENET P., N'GHIEM-MINH DUNG, DHERMY P., ROY C., LAPLANE R. : Nephropathie tubulo-interstitielle de l'enfant avec dégénérescence tapéto-rétinienne - Arch. Fr. Ped. I970, 27, 459-470.

31 - FRANCESCHETTI A. : Les hérédodégénérescences chorio-rétiniennes (tapéto-rétiniennes) - Masson . Ed. Paris, I963, (T. 2, P. II72).

32 - FRANCOIS J. : Hereditary chorioretinal degeneration and metabolie disturbances - Exp. Eye Res., I964, 3, 405.

33 - FRANCOIS J ; La dégénérescence tapéto-rétinienne congénitale de Leber - Minerva Oftalmol. Ital., I97I, I3, 8I85.

34 - FRANCOIS J., HANSSENS M. : Etude histopathologique de deux cas de dégénérescence tapéto-rétinienne congénitale de Leber - Ann. Oculist., I969, 202, I27.

35 - GARDNER K.D. Jr : Evolution of clinical signs in adult onset cystic disease of the renal medulla-Ann. Intern. Med., I97I, 74, 47-54.

36 - GATTA A.M. : Familial juvenile nephronophtisis (report of 5 cas) Rev. Clin. Pédiat. I968, 8I, 779-9I.

37 - GEKLE D., BRUNNBERG J. : Zum Krankheitsbild der juvenilen nephronophtise bericht uber die erkrankung bei 2 geschwistern - Klin. Pédiatr. N Dtsch., I972, I84, 219.

38 - GHIHIARD J., PRUDHOMMEAUX P., LANIECE M., L'HIRONDEL J. : Néphronopthise et dégénérescence tapéto-rétinienne (Syndrome de Sénior) - Journal de Médecine de Caen, I970, 5, I95.205.

39 - GIBSON A.A. : Juvénile néphronophtise - J. Pathol., I970, IOI P XV,

40 - GIBSON A.A. M., ARNEIL G.C. : Nephronophtise : Report of 8 cases from Britain - Arch. Dis. Child. I97Z, 47, 84-89.

4I - GISELSON N., HEINEGARD D., HOLMBERG C. G., LINDBERG L.G. LINDSTED E., LINDSTEDT G., SCHERSTEN B.: Renal medullary cystic disease or familial juvenile nephronopthisis. A renal tubular disease. Biochemical findings in two siblings Amer. J. Med., I970, 48, I74.84.

42 - GOEBEL H.H., BAETHKE R. : Familiare juvenile nephropathie mit kysten-Deutsche Med. W-schr., I969, 94,I76.

43 - GOLDMAN S.H., WALKER SR., MERICAN Jr T.C., GARDNER Jr K.D., BULL J.M.C. : Heredirary occurence of cystic disease of the renal medulla. New Engl. J. Med., I966, 274, 984.

44 - GORDILLO G., GARCIA R., BESSUDO L. : Nefronoptisis juvenil familia, nefropatia tubulo-intersticial cronica idiopatica, o enfermadad quistica medular - Bol. Med. Hosp. Inf. Mexico, I967, 3, 533.

45 - GRUTTNER R. et LENZ W. : Zur Kenntnis und zur differential diagnose der familiaren Nephronophtise im Kindesalter - Arch. Kinderheilk, I957, I55, 27I.

46 - GRUTTNER R., LENZ X., SEIFERT L. : Ein Weiterer beitrag zur Nephronophtise der Kindesalters - Arch. Kinderheilk, I96I, I64-I2.

47 - HACKZELL G. : A case of familial juvenile nephronophtisis - Acta Paediat. (Stockh), I952, 4I, 607 .

48 - HACKZELL G., LUNDMARK C. : Familial juvenil nephronophtisis - Acta Paediat. Scand., I958, 47, 428.

49 - HALL P.W. DAMMIN G.J., GRIGGS R.C., FAJGELG.A., ZIMONJIC B., GAON J : Investigation on chronic endemic nephropathy in Yugoslavia. II- Renal Pathology - AM. J. Med., I965, 39, 210.

50 - HANDA S.P. : Medullary cystic disease of the Kidney : its occurence in two siblings - Postgrad Med. J., I968, 44, 792-2.

5I - HERDMAN R.C., MICHAEL A.F., GOOD R.A. VERNIER R.L. : Medullary cystic disease : studies of an affected family - J. Pediat., I965, 67, 7I6.

52 - HERDMAN R.C. , GOOD R.A., VERNIER R.L. : Medullary cystic disease in two siblings - Am. J. Med. I967, 43, 335-44.

53 - HIRROKA M., KUBOTA N., OHNO T. : Congenital Nephropathy associated with hearing loss, ocular abnormalities, mental retardation, convulsions and abnormal E.E.G. - Tohoku J. Exp. Med., I969, 98, 329.

54 - HIROOKA M., KUBOTA N., OHNO T., YOSHIOKA K., IKEDA S. : Hereditary hematuria associated with mental retardations, convulsions, abnormal E.E.G. and ocular abnormalities - Tohoku J. Exp. Med. I969, 98, I99.

55 - HOEFFEL J.C. : Renal Cyst in childhood. A descriptive classification with clinical notes - Clin. Peadiast. I97I, I0, 70I-5.

56 - HOGNESS J.R.; BURNELL J.M.: Medullary cysts of kidneys - Arch. Inter. Med. 93, 355, I954.

57 - HOLMGREN H.E. : JUvenil nefronoftis : ett fall med sen syntom-debut-NOrd., Med., I964, 72, I448.

58 - HOOFT C., ROELS H., HERPOL J. : A case of Fanconi's familial juvenile nephronophtise - Hel. Paediat. Acta., I959, I4, 217.

59 - ISOLA W., BAUZA C.A., FERRER J., TEMESIO N., DRESTS M.E. : Sindromos oculorenales - Arch. Pediat. Urug., I960, 31, I44.

60 - IVEMARK B., LJUNGCUIST A., BARRY A : Juvenile nephronophtisis. II; A histologic and micro-angiographic study-Acta Paediat. (Uppsala), I960, 49, 480.

6I - JAKSON W.P.U. , LINDER G.C. : Innato functional defects to the renal tubes, with particular reference to the Fanconi syndrome. Cases with retinis pigmentosa - Quart. Med. J, I953, 22, 133.

62 - JOHNSTON J.H. : Renal cystic disease in childhood-prog. Pediat. Surg., I97I, 2, 99-II4.

63 - KERLAN M., RUSSEL O.Q. : Cystic disease of the renal medulla. J. Tenn. Med., I963, 56, 330.

64 - KLINE S.W. Mc NAMARA J.J., LUSE S. FARMER S., SILBERT C., BRICKER N.S. : Experimental polycistic renal disease in rats : electron microscopy, function and susceptibility to pyelonephritis. J.Lab. Clin. Med. I962, 60, 64.

65 -KNOWLES H.C. Jr, LEVITIN H., BRIDGES A. : Salt - losing nephritis with fixed urinary composition - Amer. J. Med., 22, I58, I957.

66 - KOBAYASHI A., MASASHI I ., MURATA H., SATO H. : Familial juvenile nephronophtisis, report of cases in two siblings - Acta. Ped. Jap., I967, 9, - I-6.

67 - LASFARGUES G., VINCENS A., ROY FONTAINE J.L. , BEGUE P., LAPLANE A.; Néphronophtise et maladie kystique médullaire. S'agit-il de la même maladie ? - Nouv. Presse Med., I972, 78I, 784.

68 - LJUNGQUIST A., VICTORIN L., WINBERG J. : Atypical nephronophtisis a clinico-pathologic study of juvenile patients without hypotonic polyuria-Acta. Paediat. Scand., I967, 56, I64.

69 - LOKEN C.V., HANSEN O., HALVORSEN S., JOLSTER N.J. : Hereditary renal dysplasia and blindness - Acta Paediat I96I, 50, I77.

70 - LYON M.F., HULSE E.V. : An inherited kidney disease of mice resembling human nephronophtisis - J. Med. Genet., I97I,8(I), 4I-48.

7I - MACCIONI A. et Al. : Familial juvenile nephronophtisis - Rev. Chil. Pediat., I970, 4I, 90I-7.

72 - MAINZER F., SALDINO R.M.,OZONOFF M.B., MINAGI H. : Familial nephropathy associated with retinis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities - Amer. J. Med. I970, 49, 556-62.

73 - MANGOS J.A., OPITZ J.M., LOBECK O.C., COOKSON D.U. : Familial juvenile nephronophtisis. An unrecognized renal disease in United States. Pediatrics, I964, 34, 337-45.

74 - MARKOVIC B. : Conditions expérimentales pour la provocation au laboratoire de néphrites interstitielles chroniques sur des animaux de laboratoires par des silicates naturels additionnés aux eaux potables - J. Urol. Néphrol. I970, 76.

75 - MARKOVIC B. : On balkan endemic nephropathy - Urologia, I97I, 38, I55-I65.

76 - MARKOVIC B.L., AMAMBASIC M.D. : Experimental chronic interstitial nephritis compared with endemic human nephropathy - J. Pathol., I97I, I03, 35-40.

77 - MEIER D.A. , HESS J. W : Familial nephropathy with retinis pigmentosa-Am. J. Med. I965, 39, 58.

78 - MILNE M.D. : Genetic aspects of renal disease - Progr. Med. Genet., I970, 7, II2-62.

79 - MONGEAU J.G., WORTHEN H.G. : Nephronophtisis and medullary cystic disease - Am. J. Med., I967, 43, 345-55.

80 - MOREAU P., SALLE B., PELLET H., FRANCOIS R. : Un cas de néphronophthise de Fanconi - Pédiatrie, I966, 21, 6II.

8I - MURPHY R.V., COFFMANN E.W., PRINGLE B.H., ISERI L.T. : Studies of sodium and potassium metabolism in salt losing nephritis - Arch. Int. Med. I952. 90, 750.

82 - NICOLESCO S. : A propos de la népropathie endémique familiale Danubienne et sa pathologie - Folia . Hered. Pathol., I970, I9, 42-62.

83 - NORDIO S., BERTHOLOTTI, BLANCHEDI S. : Studio clinico-métabolico della cosidetta nefronoftisi giovanile familiare-Minerva Ped., I964, I6, 747.

84 - OHNO T., HIROOKA M. : Renal lesion in Cockayne's syndrome Tohoku J. Exp. Med., I966, 89, I5I.

85 - OLMER M. SALVADORI J.M., BOUVENOT G., DUCROS J., PIERRON H., LE THI-LAN J., TASSY J. : Nephropathie tubulo-interstitielle chronique associée à une dégénérescence tapéto-rétinienne : Syndrome de Sénior ? - Mars. Med. I97I, I08, 855,6I.

86 - PEDREIRA F.A., MARMER E.L. & BERGSTROM W.H. : Familiale juvenile nephronophtisis and medullary cystic disease - J. Pediat., I968, 73 77, 83.

87 -PERDRIEL G., MASBERNARD A., ANDRE J.M., VARIADIS S. : Anomalies rétiniennes associées à la néphronophtise - Bull. Soc. Ophtalmol. Fr. I970, 659-563.

88 - PERKOFF G.T. : The heredirary renal diseases - New. Engl. J. Med., I967, 277, 79.

89 - PRICE J.D. : Medullary Cystic disease with macular degeneration - Canad. Med. Ass. J. I970, I02, I65-7.

90 - RASZEK J., WISZYNSKA T. : Przypadek rodzinnej nefronoftizy. Paediat. Polska I957, 32, I399.

9I - RAYFIELD E.J. : Red and blond hair in renal medullary cystic disease - Arch. Intern. Med.; I972, I30, 75-2.

92 - REISS D., PORATH U. SCHREIER K. : nephronophtise mit tapetoretinaler degeneration und glycinurie bei 2 brudern (Eine weiter familiare nephropathie). Arc. Kinderheilkde, I97I, I83, 23-9.

93 - ROHWEDDER H.J., WAGNER T. : Zur Klinischen symptomatik der juvenilen nephronophtise - Monat. Mschr. Kinderheilkde, I969, II7, 363-5.

94 - ROHWEDDER H.J. et al : Clinical symptoms of juvenile nephronophtisis - Mschr. Kinderheilk, I969, II7, 363-5.

95 - ROKKONES T., LOKEN A.C. : Congénital renal dysplasia, retinal dysplasia and mental retardation associated with hyperprolinuria and hyper - OH - prolinuria - Acta - Paedia. Scand., I968,57,225.

96 - ROSCHLAU G., JUSTUS J. : Morphologische befunde bei drei an familiarer juveniler nephronophtise (erikrantken) gesch-wistern - Frankfurt Z Path., I965, 74, 37I.

97 - ROSENBERG L.E. : Genetic diseases of the kidney - Birth defects I970, 6,6-7.

98 - ROYER P. : Génétique et néphropathies- Rev. Fr. Clin. Biol., I969, I4, 839.

99 - ROYER P. : La néphrophtise héréditaire in NEPHROLOGIE (Hamburger J. Richer G., Grosnier J., Antoine B., Ducrot H., Funck-Brentano J.L., Mery J.M., Montera H. de,) - Paris Flammarion Ed., I966, 3 Vol., P. I097.

I00 - ROYER P. , HABIB R., MATHIEU H. : La néphronophtise et le problème des néphrites interstitielles chroniques. Problèmes actuels de Néphrologie Infantile - Flammarion Ed. Paris I963.

I0I - ROYER P. HABIB R., MATHIEU H., COURTECUISSE V. : Les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques idiopatiques de l'enfant - Ann. Pediat., I963, 39; 2636/P 620.

I02 - ROYER P., FREZAL J., BOIS E., FEINGOLD J. : les néphropathies héréditaires - Arch. Fr. Ped. I970,27, 293-3I7.

I03 - SACERDOTTI-FAVINI F. : La nefronoftisi giovanile idiopatical - Acta - Paediat. Lat., I959, I2, I09.

I04 - SAFOUH M., CROCKER J.F.S. VERNIER R.L. : Expérimental cystic disease of the kidney, Sequential, Functional and morphologics studies - Lab. Invest., I970, 23, 492-400.

I05 - SAFOUH M. and VERNIER R.L. : Pathogenesis of cystic disease of the kidney - (Abstract) In : Proceedings of the society for pediatric research, Atlantic City, N. J., I966.

I06 - SALDINO R.M., MAINZER F. ; Cone shaped epiphyses (C.S.E.) in siblings with hereditary renal disease and retinitis pigmentosa- Radiology U.S.A. I97I, 98, 39-45.

I07 - SARAUX H., DHERMY P., FONTAINE J.L., BOULESTEIX J., LASFARGUE G., GRENET P., N'GHIEM M., LAPLANE R. : La dégénérescence rétino-tubulaire de Senior et Loken - Arch. Ophtalmol., I970, 30, 683-96.

I08 - SARLES H.E., RODIN A.E. PIDUSKA P.R., SMITH G.H., FISCH J.C., REMMERS Jr A.R. : Hereditary nephritis, retinis pigmentosa and chromosomal abnormalities - Am. J. Med. I968,45,312.

I09 - SCHMIMLE R.N. : Hereditary renal-retinal dysplasia. Ann. Int. Med., I969, 70, 735.

II0 - SEIFERT L., GRUTTNER R., LENZ W. : Uber die sogennante familiare juvenile Nephronophtise - Frankfurt, Z, Path., I960, 70, 536.

III - SENIOR B., FRIEDMANN A.I., BRAUDO J.L. : Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration. A new oculorenal dystrophy- Am.. J. Opht. I96I, 52, 625.

II2 - SHERMAN F.E., STUDNICKI F.M., FETTERMAN G.H. : Renal lesions of familial juvenile nephranophtisis examined by microdissection - Amer. J. Clin. Pathol. I97I, 55, 39I-400.

II3 - SIAO N.T. SWINGLE J.D., GOSSET F. : Nephronophtisis - Radiology - I970, 95 (3), 649-52.

II4 - SIMON N.M. , BENETT W.M. WEINSTEIN R.F. : Retinis pigmentosa and salt wasting renal disease. International congress of nephrology - Washington I966, 274.

II5 - SMITH C.H., GRAHAM J.B. : Congenital medullary cysts of the kidney with severe refractory anemia - Am. J. Dis. Child. I945, 69,369.

II6 - SPICER R.D., OGG C.S., SAXTON H.M., CAMERON J.S. ; Renal medullary cystic disease - Brit. Med. J., I969, I, 824-5.

II7 - SRIVASTAVA R.N. : Familial uremic medullary cystic disease or nephronophtisis - Pediatrics ., I97I, 47, 477-8.

II8 - SRIVASTAVA R.N., GHAI O.P., CHANDRA R.K. : Nephronophtisis (Medullary cystic disease) - Arch. Dis. Child., I97I, 46, 388-90.

II9 - STRAUSS M.B/ : Clinical and pathological aspects of cystic disease of the renal medulla. An analysis of eighteen cases - Ann. Intern. Med. 57, 373, I962.

I20 - STRAUSS M.B. : Cystic disease of the renal medulla. Diseases of the kidney (Strauss M.B. and Welt L.G. eds) Boston, Little-Brown, I963, P 938.

I2I - STRAUSS M.B. SOMMERS S.C. : Medullary cystic disease and familial juvenile nephronophtisis - New Engl. J. Med. I967, 277-863.

I22 - SWORN M.J., EISINGER A.J. : Medullary cystic disease and juvenile ,nephronophtisis in separate members of the same family - Arch. Dis. Child. I972, 47, 278-28I.

I23 - THORN G.W. GOLDFIEM A., SUITER T.B., DANNING G. : Hormonal studies in salt - losing nephritis - Med. Clin. N. Amer., I960, 44, II39.

I24 - THORN G.W., KOEPF G.F., CLINTON M. : Renal failure simultaning adrenocortical insufficiency - NeW Engl. J. Med., I944, 231-76.

I25 - VAN DER ZUL M.O., HESCINGA E.H. : Cystinurie avec nanisme rénal associé à des symptômes pyramidaux et extra pyramidaux- Neder Tydschr. V. Gennesk. I940, 84, 212.

I26 - VALERO A., GELLEI B. : Retinis pigmentosa, hypertension and uremia in Werner's syndrome. Report of a case with necropsy findings - Brit. Med. J., I960, I, 35I.

I27 - VICTORIN L., LJUNGQUIST A., WIBERGE S., AKESSON H.O. : Nephronophtisis, a uremie disease with hypotonic urine - Acta. Med. Scand., Suede., I9/0, I88, I45,I56.

128 - VINCENS A. : A propos de six cas de néphropathie tubulo-interstitielle chronique en apparence primitive de l'enfant. Thèse 1970, Paris.

129 - VON SYDOW G., RANSTROM S. : Familial juvenile nephronophtisis. Acta. Paediatr. Scand., 1962, 51, 561.

130 - VOTH H.W. : Microcystic (Thyroïd-Like) Kidney - Arch. Path., 1949, 417, 293.

131 - WAHLEN R.E., MAC INTOSH H.D. : The spectrum of hereditary renal diseases - Am. J. Med. 1961. 31, 171 et 1962, 33, 282.

132 - WINBERG J. : Correspondence : Congenital cysts - Amer. J. Dis. Child., 1964, 108, 566.

133 - WINBERG J., LJUNGQUIST A. : Familial "juvenile" nephronophtisis. A genetic study with the description of a possible adult form of the disease. Abstracts, free communication international Congress of Nephrology, 1966, Washington, P. 297.

134 - CHIPAIL A., HAIMOVICI M., SCUMPU G., LEIBOVOCI M., GEORGESCU T., L a néphronophtisie juvenile familiale - Pédiatrie, 1973 XXVIII, 321-29.

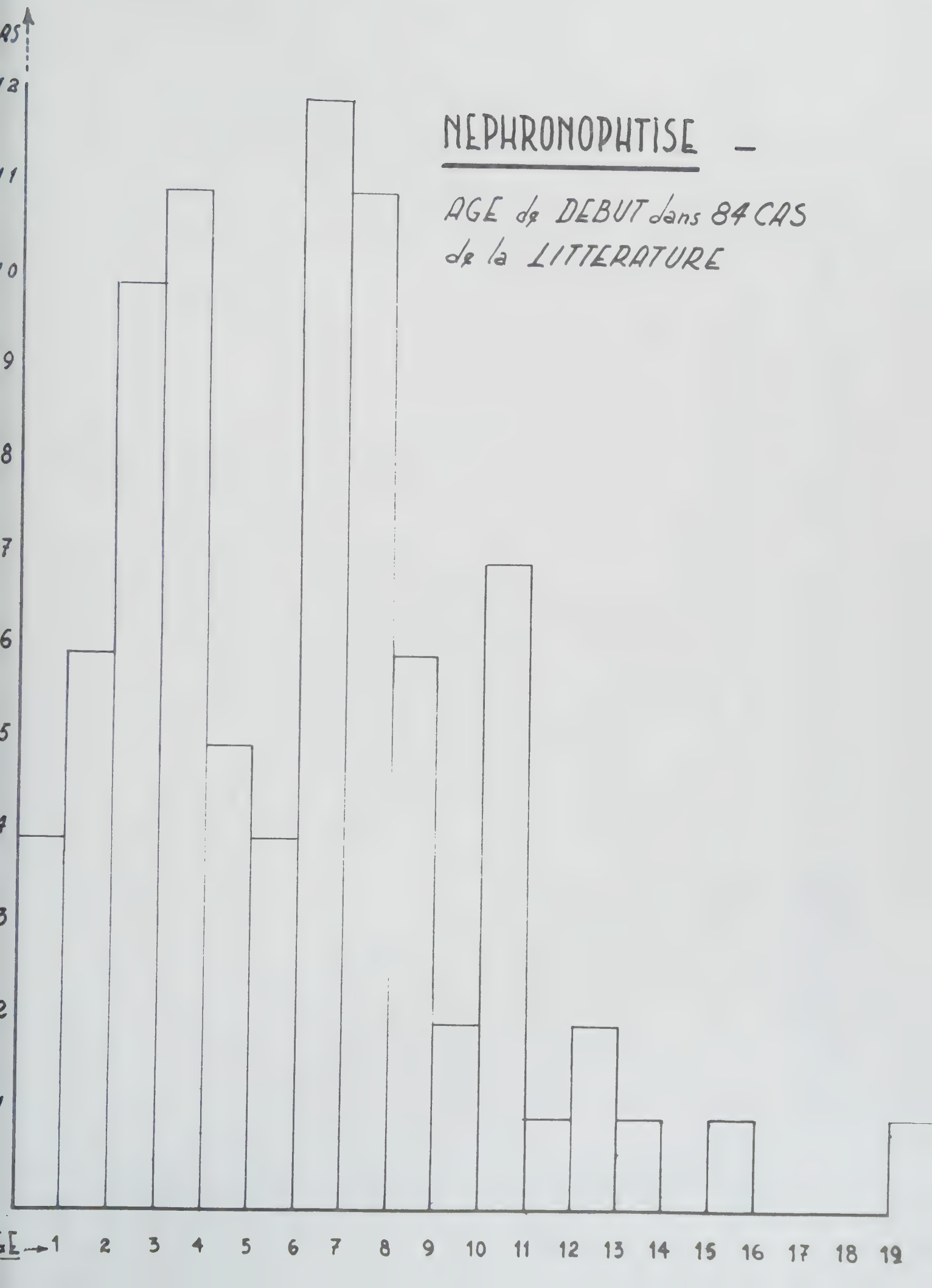
TABLEAUX ANNEXES

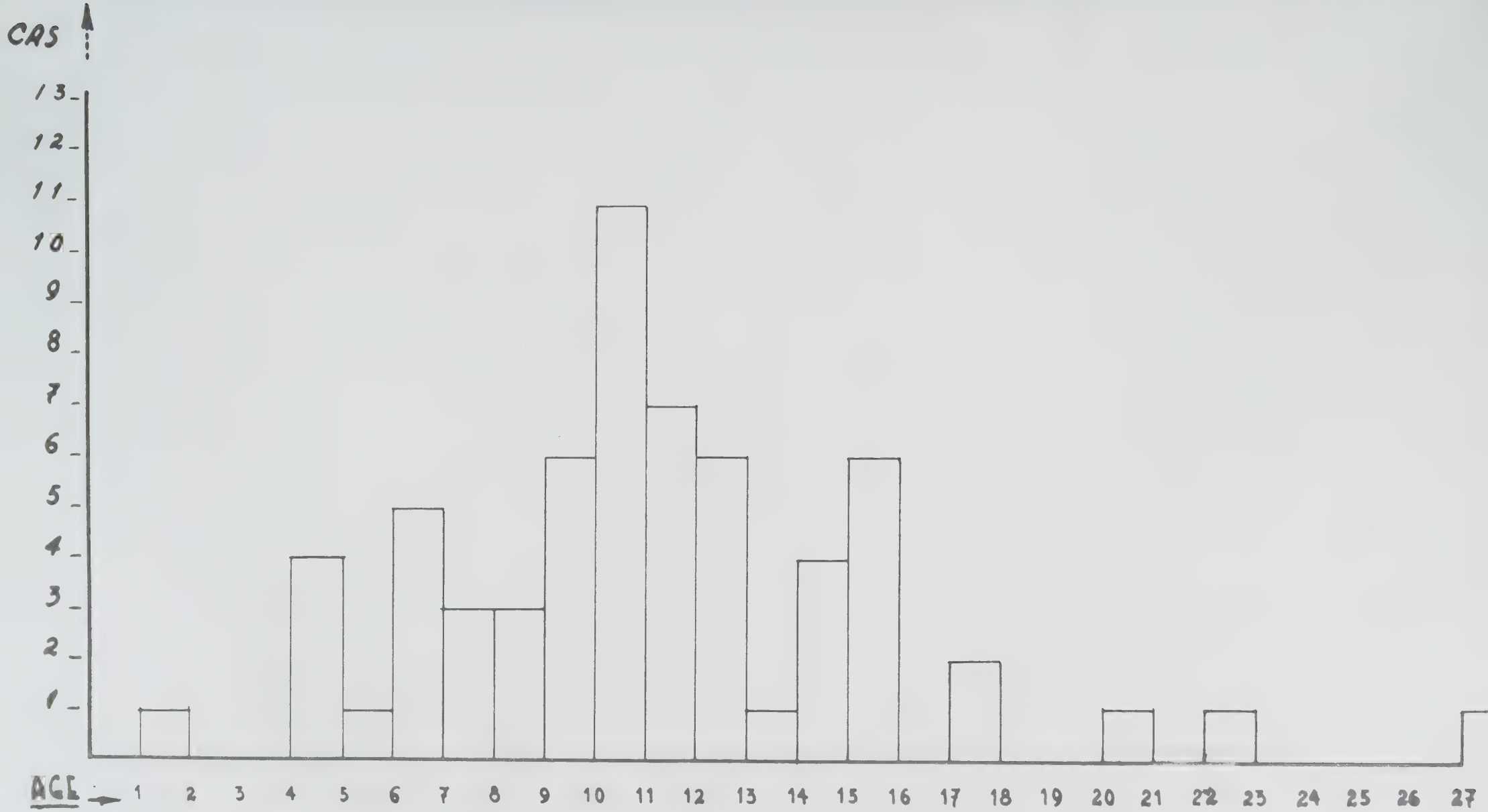
0

0 0

NEPHRONOPHTISE –

AGE de DEBUT dans 84 CAS de la LITTERATURE





NEPHRONOPHTISE _ AGE de DECES dans 63 CAS de la LITTERATURE

TABLEAU Nº 3

NEPHRONOPHTISE

ETUDE FAMILIALE DANS 92 CAS

* : Pour cet auteur

ces 4 Cas sortent du

cadre de la néphronophtise

AUTEURS	FAMILLES		ENFANTS ATTEINTS			PARENTS ATTEINTS			ENFANTS SAINS	ANOMALIES ASSOCIEES	N° des CAS CORRESPOND.T	CAS FAMILIAUX	REMARQUES
			NOMBRE	SEXE M	SEXE F	Père	Mère	Consanguin					
FANCONI 1951	2	I	3	5	0	RAS	RAS	Parents Cousins 5e Germains Générat.	0	Bec de Lièvre	1·2·3·4	+	
		II	3	2	1	RAS	RAS	RAS	2	Retard : Marche et langage	5·6·7	+	Nombreux cas d'albuminurie orthostatique dans la famille.
GRUTTNER 1957	1	I	2	2	0	RAS	↘ Pouvoir de concentr.	RAS	0	RAS	8·9	+	
RASZEK 1957	1	I	1		1			RAS	0	RAS	10	0	
HACKZELL 1958	2	I	2		2	RAS	RAS	RAS	3	RAS	11·12	+	
		II	2	1	1	RAS	RAS	RAS	1	RAS	13·14	+	
HOOFT 1959	1	I	2	1	1	RAS	RAS	Gds-Parents Cousins Germains	1	RAS	15	+	Frère DCD à 5 ans appartenant : même maladie.
SACERDOTI FAVINI 1959	1	I	2	1	1	RAS	RAS	RAS	1	RAS	16·17	+	
BOLETTI 1959	1	I	1	1		RAS	RAS	RAS	1	RAS	18	0	
BROBERGER 1960	6	I	1		1	RAS	RAS	RAS	1	RAS	19	0	
		II	2	1	1	RAS	RAS	RAS	3	RAS	20	+	Frère du CAS 20 DCD à 6 ans d'Urémie

BROBERGER 1960	6	III	1		1	RAS	RAS	RAS	1	RAS	21	0	
		IV	1		1	RAS	RAS	RAS	1	RAS	22	0	
		V	2	1	1	RAS	RAS	RAS	3	RAS	23-24	+	
		VI	1		1	Pouvoir de concent	RAS	RAS	1	RAS	25	0	
VON-SYDOW 1962	1	I	6 7	2	4	RAS	RAS	Gds. Parents Cous. germ.	4	Retard mental chez cousin germain	26 à 31	+	
ROYER 1964	7	I	1	1		RAS	RAS	RAS	2	RAS	32	0	
		II	1		1	RAS	RAS	RAS	0	RAS	33	0	
		III	1		1	RAS	RAS	RAS	3	RAS	34	0	
		IV	1	1		RAS	RAS	RAS	?	RAS	35	0	
		V	2	1	1	RAS	RAS	RAS	1	RAS	36	+	
		VI	2	1	1	RAS	RAS	RAS	1	RAS	37	+	
		VII	2		2	RAS	RAS	RAS	1	1 Frère DCD Cardiop. cong.	38	+	1 Soeur DCD à 19 mois avec azotémie à 3,05 g.

CHRISTIAENS 1964	2	I	2		2	RAS	RAS	RAS	4	RAS	39-40	+	
		II	2		2	RAS	RAS	RAS	1	RAS	41-42	+	
MANGOS 1964	1	I	2	1	1	RAS	↘ Pouvoir de concen	RAS	7	RAS	43-44	+	Trouble isolé de concentration urinaire chez 3 sœurs
NORDIO 1964	1	I	2	1	1				2	Anomalie Vaisseaux cornéens.	45-46	+	Père diabétique
BERTAGGIA 1966	2	I	1	1		RAS	RAS	RAS	1	RAS	47	0	
		II	1	1		RAS	RAS	RAS	1	RAS	48	0	
LIUNGQUIST 1967	2	I	1+1 ?		1+1 ?	RAS	RAS	RAS	?	Hypoacousie G. nevrogène	49	+ ?	Sœur : clearance créatinine →
		II	2	1	1	RAS	RAS	RAS			50	+	Frère du CAS 50 DCD à 17 ans en insuff.ce rénale.
MONGEAU 1967	5	I	2	1	1	+	RAS	RAS	?	RAS	51-52-53	+	Transmission dominante (?)
		II	1	1		RAS	RAS	RAS	?	RAS	54	0	
		III	2	1	1	RAS	RAS	RAS	?	RAS	55	+	
		IV	1	1		RAS	RAS	RAS	?	RAS	56	+	2 Oncles atteints
		V	2	1	1	RAS	RAS	RAS	?	RAS	57-58	+	

KOBAYASHI 1967	1	I	2	2		RAS	RAS	RAS	0	RAS	59·60	+	
GATTA 1968	2	I	1	1		RAS	RAS	RAS	0	RAS	61	+?	Ces 2 familles sont liées. les pères sont frères, les mères sont sœurs. - Enfant famille 1 : Fils unique
		II	4	1	3	RAS	RAS	RAS	1	RAS	62 à 65	+	
PEDREIRA 1968	1	I	1		1	→ concent. Polyurie	RAS	RAS	2	RAS	66	+	1 Oncle, 1 cousin paternel atteints. Transmission dominante.
GOEBEL 1969	1	I	3	3		RAS	RAS	RAS	1	RAS	67·68·69	+	
SIAO 1970	1	I	1		1				6	RAS	70	0	
ALEXANDER 1970	1	I	3		3	RAS	→ Pouvoir de Concent.	RAS	2	Encephalopathie (CAS 73) = Anoxie néonatale	71·72·73	+	
GISELSON 1970	1	I	2	2		RAS	RAS	RAS	1	Retard mental (CAS 74)	74·75	+	1 demi-frere 1 demi-sœur. Sains
SRIVASTAVA 1971	1	I	1	1		RAS	RAS	RAS	3	Nystagmus	76	0	
SHERMAN 1971	2	I	2	2		RAS	RAS	RAS	0	RAS	77·78	+	2 Oncles paternel et maternel. DCD en bas age.
		II	1		1					RAS	79	?	

GIBSON 1972	6	I	1	1					3	RAS	80	0	
		II	1	1					2	RAS	81	0	
		III	2		2				0	RAS	82-83	+	
		IV	1		1				3	RAS	84	0	
		V	1	1					2	RAS	85	0	
		VI	2	1	1				2	RAS	86-87	+	
SWORN 1972	1	I	2+(1)?	2	1?	RAS	RAS	RAS	0	nystagmus + mydnase astygmatisme	88-89	+	1 Soeur DCD de "MKMR"
CHIPAIL 1973	1	I	3	2	1	RAS	RAS	RAS	6	RAS	90-91-92	+	

TABLEAU Nº 4

NEPHRONOPHTISE

ETUDE CLINIQUE DANS 92 CAS

Légendes :

- Anémie = Hb < 12 g = +
  < 8 g = + +
  < 5 g = + + +

- Retard staturo - pondéral =
  1 à 2DS = +
  » 2DS = + +
  » 4DS = + + +

- IR = insuffisance rénale
- N = normal
- Term = terminal

AUTEURS	CAS	SEXE M	SEXE F	Caractère Familial	Age début	Age mort / évolution	Age lors des hospitalisations	PREMIERS SYMPTOMES	POLYURO POLYDIPSIE	Retard STATURO-PONDERAL	ANEMIE	TA	CONVULSIONS	SQUELETTE	ANOMALIES ASSOCIEES	Intervalle Polyurodip.	REMARQUES
FANCONI 1951	1	+		+	2	6	/	Crise convulsive	?	+	?	?	+	?		?	
	2	+		+	à 2 3	6	/	Crise convulsive	?	+	?	?	+	?		?	
	3	+		+	3	6	5 6/12	Anorexie Polyuropolydipsie	+	0	+ term	11/4	0	N		3 6/12	
	4	+		+	2	18 mod 4 1/2	3 4 6/12	Fièvre	+	0	?	11/8	+	ostéopor		> 2	
	5	+		+	à 2 3	5	4 9/12	Fièvre Anémie	+ +	+	+	12/4	0	?		1/12	
	6		+	+	à 4 6	15	15	Polyuropolydipsie Pâleur	+ +	+ +	+ +	13/6	+	?		8	
	7	+		+	à 2 3	9	7	Fièvre Polyuropolydipsie	+ +	+	+ term	10/6	0	N		4	
GRUTTNER 1957	8	+		+	4	9	4·6·9	Pâleur - Fièvre Polyuropolydipsie	+ +	0	+ +	12/8	+ term.	?		2 à 5	
	9	+		+	4	7 6/12	4·6·7	Anémie Fièvre	+	+	+ +	13/8 9/5	0	N		6/12 à 1	
RASZEK 1957	10		+	0	6	?		?	+	?	?	11/8	?	?		?	

HACKZELL 1958	11		+	+	7	8	7 6/12	Anémie	+ +	0	+	12/7	0	?		6/12		
	12		+	+	7	10	7 6/12 . 8 6/12 9 6/12	Polyuropolydipsie	+ +	0	+ term.	11/7	+ term	N		29/12		
	13	+		+	6	15	10 14 6/12	Polyuropolydipsie	+ +	+ + +	+ term.	12/7	+	?		88/12		Tétanie
	14		+	+	7	12	8 . 10 . 12	Retard Staturo-pondéral Polyuropolydipsie	+	+	+	12/8	0	N		4		
HOOFT 1959	15		+	+	3	9	9	Polyuropolydipsie Pâleur	+ +	+	+ + +	10/6	0	ostéo. dystr.		6		
SACERDOTI FAVIMI 1959	16	+		+	7	14	7 . 14	Anorexie Polyuropolydipsie	+ +	+	+ +	11/8	0	N		7		
	17		+	+	6	11	11	Anorexie Polyuropolydip.	+ +	0	+ +	10/6	0	?		5		
BOLETTI 1959	18	+		0	1	10	7 . 10	Polyuropolydip.	+ +	?	?	HTA disc.	0	?	Poly dact	6		
BROBERGER 1960	19		+	0	2	10	8	Albumine Polydipsie	+	+	Anémie sévère = 5 cas Anémie discrète = 2 cas	Normale ou peu élevé	0	Rachitisme = 1 cas Ostéodystrophie = 1 cas Ostéoporose = 1 cas		6		Tétanie chez 3 cas
	20		+	+	8	12	11	Polydipsie Anémie	+ +	0			0			3		
	21		+	0	10	12	11	Polydipsie Anémie	+ +	+			0			1		
	22		+	0	10	16 Activ. Nle	12	Polydipsie	+ +	+			0			2		
	23	+		+	16/12	15	14	Polydipsie Tétanie	+	+			0			12 6/12		

	24		+	+	4 à 10	16 1/2 Activité	16	Examen Systématique familial	+ +	0			0			6 à 12	
	25		+	0	2	10	6	Albuminurie	+ +	0			0			> 4 > 8	
VON SYDOW 1962	26		+	+	1	4	4. 8/12	Albuminurie	+	+	+ +	?	0	?		2 à 3	
	27		+	+	3	4	3. 9/12	Anémie Dyspnée	+	+	+ +	?	0	?		1	
	28	+		+	3	12	8. 3/12	Polydipsie	+ +		+	?	0	?		9	Tétanie
	29		+	+	6	?	7	Pâleur	+	+	+ +	14/9	0	?		6/12 à 1	
	30		+	+	3	9	3. 10/12 à 8 6/12	Polydipsie Vomissements	+ +	+	+	9/2	0	?		6	Tétanie
	31	+		+	4	IR 12 9/12	1 11/12 à 2 6/12	Convulsions	+	+	+	?	0	?		8	Tétanie
ROYER * 1964	32	+		0	3	6	6	Polydipsie énurésie	+	+	+	15/7	0	Rgs ss/ngr.	0	3	
	33		+	0	3	IR 7 6/12	7 4/12	Polydipsie énurésie Fièvre Anorexie	+	+ + +	+	10/7	0	N	0	3 à 4	
	34		+	0	8	IR mod. à 15	12	Polyuropolydipsie Albuminurie	+	+	0	N	0	?	0	> 4	
	35	+		0	6	15	9-12	Polyuropolydipsie	+	+ + +	0	N	0	N	0	3 à 4	

	36		+	+	2 3/12	7 6/12	7 6/12	Albuminurie HTA	0	0	+	16 à 21	0	?	0	0	HTA sévère avec lesion FO
	37	+		+	6	IR mal à 9	9 6/12	Polydipsie Vomissement	+	+ +	0	13/9	0	N	0	>3 6/12	
	38		+	+	6/12	IR Sev 9/12	9/12	Anorexie Vomissement Fievre Polydipsie	+	0	+	14/8	0	N	0	3/12	
CHRISTIAENS 1964	39		+	+	6/12	IR mod 8ans	8	Coma Retard staturo. pond.	+	+ +	+	10/4	0	N	0	7 6/12	
	40		+	+	6/12	8	7	Coma Retard staturo pond.	+	+ +	+	9/4	0	N	0	6 6/12	
	41		+	+	3	IR mod à 9ans	9	Anémie	+	+	+	11/6	0	N	0	6	
	42		+	+	3 6/12	IR mod à 5ans	5	Anémie	+	+ +	+	10/6	0	N	0	2 6/12	
MANGOS 1964	43	+		+	5	11 8/12	11 8/12	Polyurie	+	+	+	10/6	+ term	N	0	6	
	44		+	+	10	IR mod 17½	16 7/12 17 7/12	Polyurie	+	+	0	11/6	0	N	0	7 6/12	
NORDIO 1964	45	+		+	5 6/12	10 6/12	8 6/12 10 6/12	Polyuropolydipsie Pâleur Anorexie	+	+ +	+ +	N	0	Porose Rach	Alter Vx Limbe Corneen	3	Etat précaire: tique possible dans les 2 cas.
	46		+	+	6 6/12	IR Grave 6½	10 6/12 12 6/12	Polyuropolydipsie Pâleur Anorexie	+	+ +	+ +	N	0	Porose Rach	Alter Vx Limbe Corneen	4	
BERTAGGIA 1966	47	+		0	3	10 6/12	6 6/12 10 6/12	Polyuropolydipsie	+ +	+	+	12/7 16/10 term	0	N	0	7 6/12	
	48	+		0	2	15	5 15	Polyuropolydipsie	+ +	+ + +	+	11/7	0	osteo dystr.	0	9	

LJUNGQUIST 1967	49		+	-?	7	17	8 16	Proteinurie	0	0	0	11/7 16/9	0	Osteo. dystr.	hypoacousie neurog.	8	
	50		+	+	19	20 6/12	19	Anémie Asthenie	0	0	+	14/9	0	N	0	0	
MONGEAU 1967	51	+		+	Nettement antérieur à l'âge de survenue de l'insuffisance rénale	IR mod 16	16	Paleur Polyurie dans les 8 CAS	+	0	+	12/8	?	N?	0	la polyuropolydipsie a toujours précédé l'insuffisance rénale	
	52		+	+		IR mod 11	11		+	0	+	9/7	?	N?	0		
	53	+		+		IR mod 51	51		0	0	+	15/8	?	N?	0		
	54	+		0		IR Grave 5 6/12	5 6/12		+	+	+ +	11/7	?	N?	0		
	55	+		+		IR mod 8	8		+	+	+	11,5/7	?	N?	0		
	56	+		+		6	6		?	0	+ +	12/7	?	N?	0		
	57	+		+		14	14		+	+	+ + +	13/8	?	N?	0		
	58		+	+		8	8		+	+	+ +	16/9	+ term	Osteo. dyst.	0		
KOBAYASHI 1967	59	+		+	6 8/12	IR mod 11 4/12	11 4/12	Polyuropolydipsie Anemie	+ +	+ +	+ +	12/8	0	Osteo porose	0	4 6/12	
	60	+		+	7 6/12	IR mod 7 8/12	7 8/12	Polyuropolydipsie Anemie	+	0	+	12/6	0	N	0	2/12	

GATTA 1968	61	+		− ?	4 6/12	9	4.4 8/12.9	Céphalée. vomiss. mont. Polyurodipsie Anémie	+	+	+ ?	9.5/5	+ term	?	0	4	Epistaxis
	62		+	+	(?) 14/12	16/12	16/12	Crise convulsive Cyanose	?	?	?	?	+	?	0	2/12	D.C.D en IR aigu
	63	+		+	1 6/12	4 10/12	4 10/12	Anémie Polyurodipsie	+	+ +	+ +	9/5	+ term	Ostéo. porose	0	99. mois	
	64		+	+	< 10	13	10 - 13	Retard. Stat. pond. anemie Anorexie	+	+ + +	+ +	12/7	0	N	0	3	
	65		+	+	13/12	IR mod - de 2 ans	8/12. 13/12	Examen Systematique	+ (?)	?	+ +	?	0	?	0	99. mois	
PEDREIRA 1968	66		+	+	< 8	14	9. 14	Anémie Polyurie	+	+	+	11/8	0	osteo - dystr	0	5	
GOEBEL 1969	67	+		+	6	10	8	Polyurie	+	+	+	HTA term	0	Rach	0	à 2 3	
	68	+		+	10	27	27	Anémie	+	0	+	14/9	0	N	0	99. mois	
	69	+		+	9	22	9. 18	Ex. Syst	+	0	+	15 16/10	0	Ostéo dyst.	0	9	
SIAO 1970	70		+	0	12	IR mod. 16	12. 16	Ex Syst. trde concent. Polyuropolydipsie	+ ?	0	+	12/8	0	0	0	1 6/12	
ALEXANDER 1970	71		+	+	2	4 3/12	4	Pâleur - Apathie Polyuropolydipsie	+ (?)	+ (?)	+ + +	9/7	0	?	0	2	
	72		+	+	< 7 6/12	10	7 1/2. 10	Pâleur. Apathie Polyuropolydipsie	+ (?)	(?)	+ +	11/7	0	Ostéo dystr	0	?	
	73		+	+	< 8 9/12	11	8 9/12	Découverte - IRC Exam. Syst	?	?	+ +	10/7	+	?	encepha lopathie	?	

GISELSON 1970	74	+	+	6	17 7/12	2 3/12 . 4 9/12 17 6/12	Polyuropolydipsie Dyspnée, fatigue Anorexie	+	+++	-++	11,5/6,5	0	Rach. (Rénal)	retard mental	11(?)	
	75	+	+	15	tr de concent	14.15	Examen systematique	+/-	0	0	N	0	Rach +/-	0		
SRIVASTAVA 1971	76	+	0	?	IR severe 4 6/12	4 6/12	Polyuropolydipsie Anémie Rachitisme	+ (?)	+	++	10/7	0	Rach (Rénal)	nystagmus	?	
SHERMAN 1971	77	+	+	5	IR severe 6	5.6	Polyuropolydipsie Anémie	+ (?)	+	++	11/7	0	N	0	1	DCD suite néphrectomie + greffe
	78	+	+	7	11	8.9.11	Polyuropolydipsie	+ (?)	?	+	14/10	0	?	0	1	
	79	+	?	8	11	11	Anémie	?	?	+	10/6	0	?	0	?	
GIBSON 1972	80	+	0	8 6/12	10	8 6/12 ...	Polyuropolydipsie 7/8 cas Anémie Enurésie : 4 cas	Polyuropolydipsie présente 7 fois sur 8	Présent dans les 8 cas, parfois sévère	Recherchée 7 fois, 7 fois présente comprise entre 6.8 et 10g% = + à ++	N	0	Ostéodystrophie rénale, présente dans tous les cas, degré variable	RAS	Dans tous les cas = plusieurs années	Enurésie 4 cas
	81	+	0	3 6/12	10	3 6/12 ...					N	0				
	82	+	+	6	11	6 ...					N	0				
	83	+	+	10	IR severe 17	14 ...					N	0				
	84	+	0	4	10	4 ...					N	0				
	85	+	0	6	11	10 ...					15/10,5	0				

	86	+		+	10	12	11					N	0				
	87		+	+	8	IR Grave 10	8 6/12					N	0				
SWORN 1972	88	+		+	7½	9	9	Douleurs des membres Polyuropolydipsie	+ (?)	0 (?)	?	10/7	0	osteodyst	Mystagmus + mydriase droit	1,5	
	89	+		+	10	15	10	Polyuropolydipsie	+ (?)	0 (?)	0 à + term	N	0	Rach (renal)	astygmatis-me	5	DCD apr interv. chirurg. (C
CHIPAIL 1973	90		+	+	13	14	14	Douleurs cephalées Polyuropolydipsie Retard. S.P	+	+ + +	?	13/7	0		0	1	
	91	+		+	11½	12	12	Douleurs musculaires. Vertiges	?	+ +	+ + +		0		0		
	92	+		+	12		12	Examen Systematique	+	+ +	+	12/7	0		0		

TABLEAU Nº 5

NEPHRONOPHTISE

SIGNES BIOLOGIQUES

Légendes =

↗ = Augmentation

↘ = Diminution

Cl.PAH = Clearance du PAH

PSP = Elimination à la 2ième heure

N = Normal

Du = Densité urinaire

AUTEURS	CAS	DIURESE maxi	DILUTION maxi	CONCENTRATION maxi	UREE SANG g/l	CLEARANCE GLOM ml/mn/1.73	PROTEINURIE	HEMATURIE	LEUCOCYTURIE	CULOT URINAIRE	NATREMIE meq/l	KALIEMIE meq/l	RA meq/l	CALCEMIE	PHOSPHOREMIE mg/l	CALCIURIE mg/l	ACIDES AMINES URINAIRES	MELITURIE	REMARQUES
FANCONI 1951	1				↗														
	2																		
	3	600 à 1500	1000	1004	0,53 à 1,33		− puis ±	qq hem culot	N	N	144		16	122 à 96	58 à 66		N		
	4	470 à 1200	1005	1008	0,27 à 0,63	63%	− puis ±	qq. hem culot	N	N	156 à 136	4,4	17 à 21	103 à 89	56 à 51				
	5	400 à 1600	1006	1008	0,70 à 1,16		+	qq. hem culot	N	N				97	50 42				
	6				2,30		++	0	N	N			6	62	138				
	7	720 à 1240	1002	1010	1,20		+	0	N	N			19	77	48 à 62				
GRUTTNER 1957	8	2000	1000	1008	0,90		+	0	N	N								0	
	9	2000 à 3000	1001 1004	1006 1012	0,78 à 2,44		+ à 0	0	N	N	N	N	15 à 18	88 94	63		N		
RASZECK 1957	10	1600	1000	1005	0,98	45	0	0	N	N			9	80					

HACKZEIL 1958	11	1200 2200	1005	1011	0,95 à 3		+ −	0	N	N				101						
	12	1300 2100	1009	1014	0,46 1,86		0	0	N	N	139		18 à 14	123 107	50 67					
	13	2500 4000	1002 1005	1007 1010	0,46 2,40		+ −	0	N	N	N à 114	4,6	27	109 92	44 65					
	14	2000 3000	1004 1005	1007 1006	0,29 2,13	↘	+ −	0	N	N	155	5,6		110	55					Cl PAH N°
HOOFT 1959	15	790 1900	1001	1006	1,85 6,15	7 à 11,2	+ −	+ après UPR	↗	Pyurie après UPR	187 à 126	2,9 5,3	23	109 57	51 58		N			PSP = 10%
SACERDOTI FAVINI 1959	16	3000 4000	1002	1004	N à 1,60	34,3	0	0	N	N	140	5,8	5,3	98	75					Tm PAH 3 mg/mn
	17	2000 4000	DU = 1002 à 1004		2,40		+ −	0	N	N	144	6,1	5,3	56	85					
BOLETTI 1959	18	↗	DU → Isosthenuria		↗			0	N	N										
BROBERGER 1960	19	1500 à 3500	1001 à 1005 : 1003 = 5 CAS ; 1006 = 2 CAS	1008 à 1010 : 1009 = 2 CAS ; 1012 = 5 CAS	Taux d'urée élevés et variable d'un jour à l'autre	9	Inférieure à 0,8 g/l sauf 1 cas = 3 g/l	1 CAS d'hématurie microscopique	Normaux	Normaux	130	4,5	Acidose en rapport avec le taux d'urée	Hypocalcémie dans 5 CAS		Normale 20 à 70 mg/l 2 fois 150 et 240	Normaux dans 6 CAS	Glycosurie sporadique = 3 CAS	Cl PAH 21	
	20					7													Cl PAH 8	
	21					11					104	4,7								
	22					48														
	23					16					132 145	4,4 7								
	24					40														
	25					43														

VON SYDOW 1962	26		1003	1011	3,27	2,5	+	0	N	N									
	27		DU =	1002	2		+ −	0	↗	Pyur									
	28		DU =	1004	0,96														
	29	1750	1002	1010	1,50		+ −	0	N	N									
	30	2100 à 4100	1003	1006	0,43 à 1,40		+ −	0	N	N			7		34				
	31	1500 à 4050	1001	1015	0,35 à 1,10	21 à 9	+ −	0	N	N	140 à 146	3,8 à 5,2	8 à 22	103 à 92	54 à 77				
ROYER 1964	32	500			0,6 à 4,2	4	0,5 à 1 g/l	133 hem/mn	380 /mn	N	132 à 138	6 à 4	7,3 à 25	74 à 94	73 à 80	1			
	33	1500 à 2000	1002	1016	0,75 0,85	54	0,17 g/l	1584 h/mn	882 /mn	N	138	4	15,6	97	45	0,9			
	34	1500 à 2000					0,5 à 1 g/l	120 h/mn	200 /mn	N				106	53				
	35	2500	1001	1010	0,4 à 2,25	59 à 47	0	1100 h/mn	110 /mn	N	138 à 150		19,2 20,8	100 105	54	1,4	N		
	36	200 à 900	1004	1008	1,17	26	0,5 à 2 g/l	3200 h/mn	660 /mn	N	154 à 132	4,7 5,5	16,4 à 20						
	37	2500 à 3000	1001	1007	0,15	108	0,15 g/l	2680 h/mn	670 /mn	N	140	3,6	23,7	91	59	0,8	N	O	
	38	200 à 300	1005	1019	1,20	6	0,30 g/l	1200 h/mn	600 /mn	N	120	4,9	11,6	100	68	0,5	N	O	

CHRISTIAENS 1964	39	2000	1003	1007	0,40	10	0	0	N	N	145	5,5	17	105	52	1	N	0	Perturbation de l'épreuve d'acidification dans les 4 CAS
	40	2000	1004	1006	0,65	10	0	0	N	N	145	5,5	13	100	51	1,2	N	0	
	41	1600	1003	1007	0,87	10 à 20	0	0	N	N	137	5,25	13	105	55	2	N	0	
	42	1200	1003	1011	0,80 1,50	20	0	0	N	N	138	4,72	11	113	58	2	N	0	
MANGOS 1964	43			1010	1.35		0	0	N	N	124	6.8	9,5	84	194			0	
	44	3500 4500	1002	1007	0.50	17.5 21	0			N	142	3 4,2	26	90	40		N	0	Diabète Sodee rena!
NORDIO 1964	45	1500 à 900	1002	1008 1008	0.79 3	31,2	0	0	N	N	141 146	5 6,1	10 21	97 84	57 99	4,2	N	0	PSP 9%
	46	2800 1200	1001	1008 1010	0,88 0,7	28,8	0	0	N	N	143 150	4,1 4,8	15 20	97 89	44 77	3	N	0	PSP 9,5%
BERTAGGIA 1966	47	2600 3000	1003	1007	0,62 1,8-2,6	5	+	0	N	N				98	52		N	0	
	48	2000 2500	1006	1009 1009	0,90 4.20		+	0	N	N				102	62		N	0	
LJUNGQUIST 1967	49	1000 1600 2300	1003 1008	1021 1013	0,35 0,9-2,90	7	+ −	0	N	N	140	5,3 6		118 108	51 116 210		N	0	
	50	1500 3000		1013		8	à + − 0	0	N	N	140	4		58	80		N	+	Cl PAH 22 ml/mn

MONGEAU 1967	51	↗		1012	0,52	49	0	0	N	N							N		Cl PAH 381 ml/mn
	52	↗		1007 1015	0,55	37,4	0	0	N	N							N		Cl PAH 292 ml/mn
	53.	N		1007	0,48	43,9	0	0	N	N							↗ Protine		Cl PAH 329 ml/mn
	54	↗		1008	1,22	8,5	+ −	0	N	N									Cl PAH 32,3 ml/mn
	55	↗		1008	0,58	30,4	0	0	N	N									Cl PAH 90,6 ml/mn
	56			1009	1,15		+ −	0	N	N									
	57	↗		↘	>3	6	+ −	0	N	N									
	58	↗		1003	1,42		+ −	0	N	N									
KOBAYASHI 1967	59	2500 4000	DU = à	1006 1010 →	0,53	28	± <100 mg/g	0	N	N	140	2,9	13,7	4,25 mg/l	2,50 mg/l	4,2 mg/l	↗ Glyco colle Serine	0	PSP = 25% Clearance Phosp = 10,1
	60	2300 2800	DU	1008 →	0,57	21	± <100 mg/g	0	N	N	132	4,2	14,8	4,6 mg/l	2,5 mg/l	5,6 meq	0	0	PSP = 27,5% Cl. Phosp = 5,4
GATTA 1968	61	2000	↘		0,94 à 3,38		0	0	N	N									
	62				1,83														DCD en IR aigue
	63	2500	DU	1005 1010	2,50 à 3,30		0	0	N	N	203	4,9	15					0	Clearance Urée = 12% N (6,3 ml/mn) Acidose

	64	↗	DU	1008	1,30 à 2,10	34,8	0	0	N	N			16							
	65	↗			0,46 2,00		0	0	N	N										
PEDREIRA 1968	66	↗		1003	0,25 1,62	6	+ −	0	N	N	140 130 150	3 3,8 6	8	100 79	40 78		N	0		
GOEBEL 1969	67	↗		1009	1		+ −	0	N	N										Diabete Sodee
	68	1500	DU =	1005	0,6 > 1		0	0	N	N										
	69	3000 à 5000		1019 205 mosm/l	0,3 > 1	25%	0 à ±	0	N	N							N			Diabete Sodee Cl PAH = 20%
STAO 1970	70	↗	DU 1003-1010		0,45	17 à 22 ml/mn	0	0	N	N	Electrolytes sériques = Normaux						?	?		
ALEXANDER 1970	71	↗	DU =	1010	1,20		+	0	N	N	133	4,8	13	62	86		0			
	72	↗	DU =	1010	0,81		+	?	↗	?	119	4	21	87	52		0			
	73	?			2,80		+													
GISELSON 1970	74	1200 à 2000		1011	1,40	6	2 à 4 g/l	0(?)	N	eyl. gran.	112	3,6	Base excès -6	2,8 meq	120	↗	± cystine proline valine	+		Protéinurie non spécifique
	75	2000	1003 1007	1025 1020	0,14	114	0,4 à 0,7 mg/l	0(?)	N	N	138	3,6		4,7 meq	34		↗ hydro xyproline	+		↗ Mucosaccharides
SRIVASTAVA 1971	76	↗		1006	1,20	9,5	0	0	N	N			17,5	86	53			0		Perte de Sa.

SHERMAN 1971	77	1500 à 2000	DU = 1002-1009 1005	50 à 1,50	18	trace puis +	0(?)	99 Leuco culot	99 Leuco	128	5		85	67 80			0		
	78	↗	DU = 1002.1008	0,75		trace à +	0(?)	N(?)	N	Acidose métabolique terminale							+ −		
	79	?		2		0	0			133	6	12							
GIBSON 1972	80		DU maxi = 1008			traces	0	N	rare gran	Normal dans tous les cas.			3 meq					1,69/100 ml	test de concentration urinaire
	81		DU maxi = 1007	0,87		trace	0	N	rare cyl gran									1,1g/100 ml	
	82		DU maxi = 1005			trace	0	N	N		5		5.6 meq					0.5g/100 ml	
	83			0,44	9	+	0	N	N		3,3								
	84		DU maxi = 1004	0.90		0	0	N	N		4.6		4.7 meq					id 1,6g/100 ml	
	85		DU maxi = 1005	2.24	63	+	0	N	99 cyl gran		3,9		4 5 meq						
	86		DU maxi = 1005	0.58	22	0	+	N	N		3,3		4.9 meq						
	87		DU maxi = 1004	0,62	36	0	0	N	N		3.3		4.9 meq						
SWORN 1972	88			2.25		+ −	0	N	N	125	3		90	49				Perte de Sel (?)	
	89			0,50 à 0,80															

CHIPAIL 1972	90	1800			2		trace	0	N	N			5					0	
	91				1,61		0	0	N	N			5						
	92	1100 2200	1000	1010	0.30	78,1	trace	5200 H/min	10400 H/mn	N									

TABLEAU Nº 6

NEPHRONOPHTISE

ETUDE RADIOLOGIQUE

Légendes :

N = Normal

↗ = Augmentation

↘ = Diminution

AUTEURS	CAS	RADIO des REINS SANS PREPARATION			UIV			CYSTOGRAPHIE	REFLUX	CYSTOSCOPIE	UPR	REMARQUES
		CALCIFICATION	HAUTEUR REIN G.	HAUTEUR REIN DT.	RETARD D'EXCRETION	NEPHROGRAMME	VOIES EXCRETRICES					
FANCONI 1951	3	0	↘ + −	↘ + −	+++						N	
	4	0	N	N							N	
	7	0	N	N								
HACKZELL 1958	11		N	N							Calices, bassinets rétractés à Dte, cavités un peu déformés à Gauche	
	12				+++							
	14				+++						N	
HOOFT 1959	15									N	Atrophie pyelocaliciel le plus nette à droite	Pyurie après UPR
SACERDOTI FAVINI 1959	16	0	N	N								
BOLETTI 1959	18										N	

BROBERGER 1960	19	0	N	N							
	20	0	N	N							
	21	0	↘	↘							
	22	0	N	N							
	23	0	↘	↘							
	24	0	N	N							
	25	0	N	N							
ROYER 1964	38	0	↘	↘							
	39	0	N	N	+++		N	Episodique passif uretere N			
	40	0	N	N	+	Discrete Hypotonie caticielle	N	0			
	41		N	N	−	Legere Hypotonie Pyelique	N	0	N	N	
	42	0		↘							

Voies excretrices normales dans les 4 cas étudies par UIV ou UPR

	43	0	N	N	0	N						
	44	0	N	N								
CHRISTIAENS 1964	45	0	N	N	0	N	N Vessie ↗	0				
	46	0	N	N	+	N	N Vessie ↗	0				
	47	0					N	0				
	48	0					N	0				
MANGOS 1964	50		↘	↘	++	N						
NORDIO 1964	51				+	N				N		
	52				+	N				N		
BERTAGGIA 1964	53		N	N	0	N			N			
	54		N	N	+++							
LJUNGQUIST 1967	49		↘ 9,5 5	↘ 9,2 8,5	+++							Diminution progressive de la hauteur des ombres rénales.
	50		↘ 10 ±	↘ 10,5 ±	+++							Assymetrie.

MONGEAU 1967	51							N	O		N	Artériographie rénale = mêmes anomalies dans les 3 cas - Petits reins, cortex aminci. Vaisseaux médullaires distendus avec lacunes des kystes.
	52											
	53				+++		Peu visible					
	56										N à droite	
KOBAYASHI 1967	59	O	↘	↘	+++						Reins : contractés	
	60	O	↘	↘	+++						Impossible à G. reins contractés à droite	
GATTA 1967	63	O	N	N	?	N	N					
PEDREIRA 1968	66				++					N	N	
GOEBEL 1969	69		↘ 9cm	↘ 9cm								
SIAO 1970	70	O	↘	↘	++ diminution de concentration du matériel de contraste - Discrète amputation calicielle et distorsion de ces calices.							Technique = 100 à 200 ml de substance de contraste et prise de tomographie - résultat identique enregistré chez le cas 44 (de Mongeau)
ALEXANDER 1970	72				Reins faiblement fonctionnels							

GISELSON 1970	75		UIV		Normale					N		Stade très précoce de la maladie
SRIVASTAVA 1971	76		↘	↘	Faiblement visualisés							
GIBSON 1972	80				Sans résultats							
	83		↘	↘				N	O			
	84		↘	↘	fonction rénale très altérée							
	85		↘	↘				Vessie ↗	O			
	86		↘	↘	fonction rénale très altérée - irrégularités contours							
	87		# N	# N	fonction rénale très altérée							
SWORN 1972	89				fonction rénale très altérée							
CHIPAIL	92	O	N	N	N	N	N					

TABLEAU Nº 7

NEPHRONOPHTISE

ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE

Légendes :

- AUT = autopsie
- PBR = ponction biopsie rénale
- PBC = ponction biopsie chirurgicale
- Intensité des lésions

+ + + = très importantes

+ + = importantes

+ = notables

$\underline{+}$ = peu importantes

+ (?) = présence des lésions, intensité non précisée

↗ = augmentation

↘ = diminution

AUTEURS	CAS	TYPE EXAMEN	AGE EXAMEN	POIDS des REINS		KYSTES			EFFACEMENT JONCTION CORTICO. MEDUL	CORTEX AMINCI	TUBES			INTERSTITIUM		ATTEINTE GLOMER.		ALTERATIONS VASC.	VOIES EXCRETRICES	REMARQUES
				Dt	G	M = Macro m = micro	SIEGE/NOMBRE Med Cort	TAILLE mm			DILATATION	ATROPHIE	EPAISSISSEMENT DE LA VITREE	INFILTRAT	SCLEROSE	IMPORTANCE	GLOM. N^x			
FANCONI 1951	3	AUT	6	60	60	0	/	/	?	+	±	+++	++	++	+++	+++	+ Hypt.	0	Uretère G. ± dilaté	
	6	AUT	6			0	/	/	?	+	+ anse Henle	+	+	+	+	0	0		N	Hyperplasie. para thyr. ostéose fibreuse. endocardite
GRUTTNER 1957	8	AUT	9	++	+++	?			?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	N	Pas d'étude histologique
	9	AUT	7½	40	35	0	/	/	?	+	+	+++	+	++	++	++	+ Hypt	0	?	
RASZECK 1957	10	AUT				0														
HACKZELL 1958	12	AUT	7	↘	↘	1 CAS avec macro et micro kystes			+	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+ Hypt	± ↗ mod	N sauf dilatation discrète bassinet 2 cas	Etude anapath globale pour les 3 CAS.
	13	AUT	6	↘	↘				+	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+ Hypt	0		Hyperplasie parathyr = 3 cas
	14	AUT	7	↘	↘				+	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+ Hypt	0		Ostéose parathyr = 3 cas
HOOFT 1959	15	AUT	9	60 ↘	60 ↘	0	/	/	+	+	+	+++	?	+	+	+++	+	0	N	Pus dans le rein? pétéchies. calice. bassinet

SACERDOTI FAVINI 1959	17	AUT	11	135 ↘	135 ↘	m +	Med +	?	?	+++ 2mm	+	+++	+(?)	+(?)	+(?)	+	+(?)	0	N	Osteodystrophie fibreuse
BOLETTI 1959	18	AUT	10	↘	↘	M + m +	Med ++ Cort ++	Grain mil à Pepin radium	0	+	+	+++	+(?)	++	++	+++	+	± ↗ media	N	
IVEMARK 1960 Cas de BROBERGER	20	AUT	?		40	M + m +	Med ++ Cort +	0,2 à 2	+ −	++ 3mm	+ à +++	+ à +++	+ à +++	++	+	+++	+ Hypt	± ↗ media	N	Etude micro argiographique et microdissection dans les 2 cas
	21	AUT	?	60		M + m +	Med ++ Cort +	0,2 à 2	+ −	+++ 2mm	+ à +++	+ à +++	+ à +++	++	+	++	+ Hypt	± ↗ media	N	
VON SYDOW 1962	28	AUT	12	50 ↘	↘	M + m +	Med + Cort +	Petits	?	+(?)	+ anse Henle	+++	+(?)	+(?)	++	++	+	0	Bassinet, vessie un peu augmente de volume. Vessie distendue parois épaisses uretères un peu dilatés	
	30	AUT	9	↘	↘	0	/	/	?	+(?)	0	++	+(?)	+(?)	+	+	+	0		
ROYER 1964	32	AUT	6	12	8	0	/	/	+	+(?)	++	+++	0 à ++	+	++	++	+	0	N	
	33	PBR	7½			/	/	/	/	/	+	++	0	± −	0 à ++	++	+	± −	/	
	34	PBR	12			/	/	/	/	/	++	++	+++	+	+ à ++	++	0	± −	/	
	35	PBR	12	30	25	0	/	/	/	/	0	+++	0,+++	++	++	+++	0	±		Hypertrophie surrenale
		AUT	15			M + m +	Med = + Cort = +	Variable	+	+(?)	+	+++	+++	++	++	+++	0	± −	N	
	36	AUT	7½	50	30	0	/	/	+	+(?)	+ prox	+++	± −	++	++	+++	0	+++	Vessie ↗	HVG nécrose fibrinoïde artériolaire.
	37	PBR	9½			m +	Kyste fonction cort/Med	?	/	/	++	++	0 à +++	++	+++	+	0	± −	/	
	38	PBC	9 mois			m +	tubes dilatés Pseudo kystique	?			+	++	?	+++	?	++	+	0		

CHRISTIAENS 1964	39	PBR	8			0	/	/	/	/	0	+++	+(?)	+	++	+	+	± Paroi		Absence de diffusion des Lésions
	40	PBR	7			0	/	/	/	/	0	++	+(?)	+	++	+	+	± Paroi		Absence de diffusion des Lésions
	41	PBR	9			0	/	/	/	/	+ prox	++	+ à +++	+	+++	++	0	± intima		
	42	PBR	5			0	/	/	/	/	+ prox	++	+ à +++	+	+++	++	0	± intima		
MANGOS 1964	43	AUT	11½	90	90	M + m +	?	?	+	?	+++	+	?	+	++	+	+	0	N	Capsule rénale adhérente
	44	PBR	17½			0	/	/	/	/	++	++	?	++	+	+++	0	0		
		AUT	21½	50 ↘	50 ↘	M +(?) m +(?)	Med+(?) Cort+(?)	?	+	+	++	?	?	++	++	?	?	?	?	rapporté par SIMO
NORDIO 1964	45	PBR	8½			0	/	/	/	/	+++	+++	?	+	++	+	+	0		
	46	PBR	10½			0	/	/	/	/	+++	+++	?	+	++	+	+	0		
BERTAGLIA 1966	47	AUT	10½	↘ ±	↘ ±	M + m +	Med ++ Cort +	Grain de Mil à Pépin de Raisin	+	?	++ anse Henle	+++	+(?)	+	+	+++	0	0	N	Décapsulation difficile
LIUNGQUIST 1967	49	AUT	17	12 ↘	13 ↘	M + m +	Med +	Petits	+	+	+	+++	++	+	+++	+++	0	+ −	N	HVG Hyper plasie para-thyr
	50	AUT	20½	65 ↘	65 ↘	M + m +	Med +++	Petits taille variable	?	?	+++	+++	++	++	++	+++	+ Hytr	0	N	

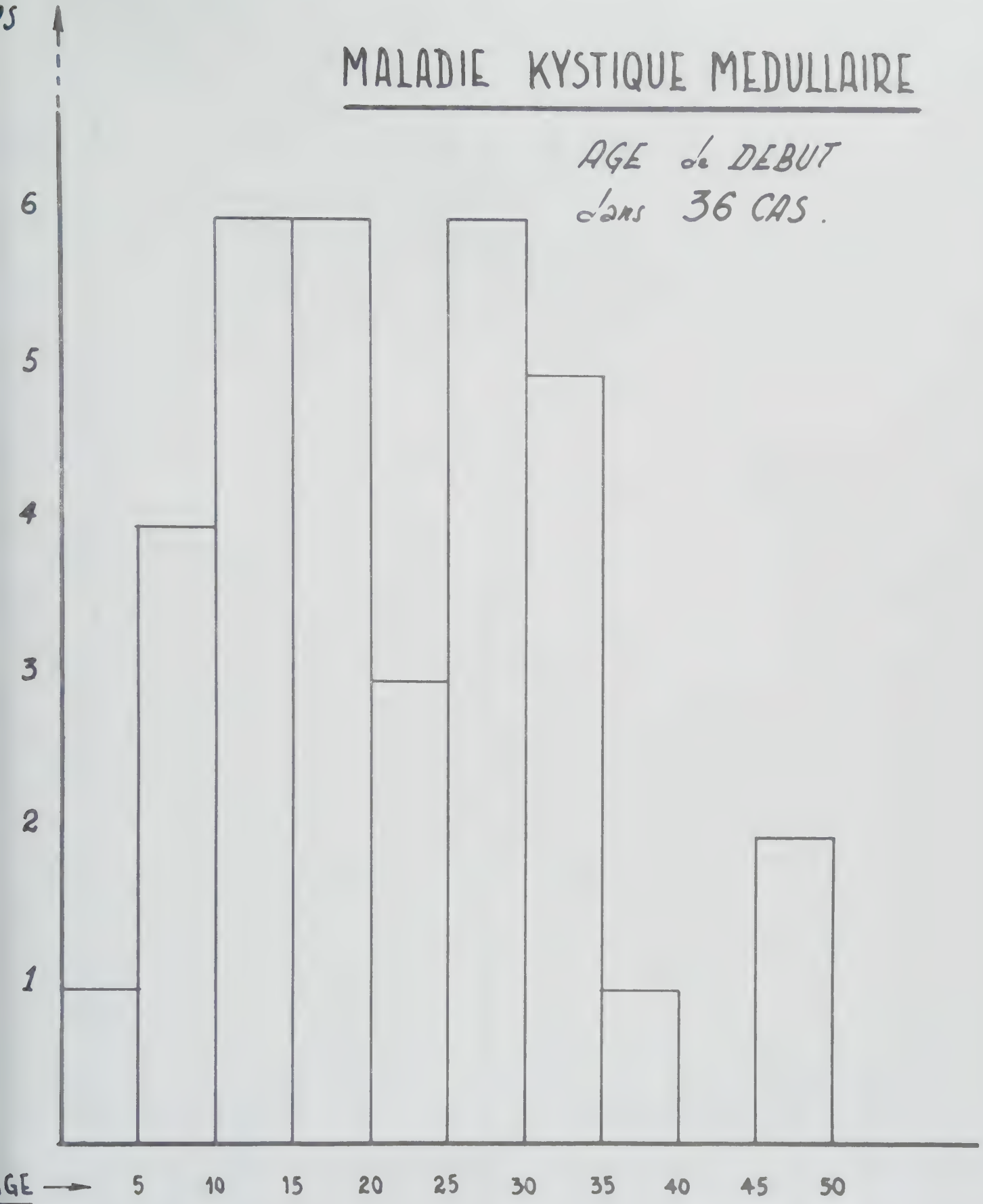
MONGEAU 1967	51	PBR	16			0	/	/	/	/	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	?	?	0		Etude anatomopathologique faite globalement pour les 6 CAS. Intensité des lésions non précisée
	52	PBR	11			0	/	/	/	/	+(?)	+(?)	+(?)	± (?)	+(?)	?	?	0	/	
	54	PBR	5½			0	/	/	/	/	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	?	?	0	/	
	55	PBR	8			0	/	/	/	/	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	?	?	0	/	
	56	AUT	6	?	?	M + m +	Med +	taille variable	?	?	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	?	?	0	?	
	58	AUT	8	?	?	M + m +	Med +	taille variable	?	?	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	?	?	0	?	
KOBAYASHI 1967	59	PBC	11 4/12	/	/	0?	/	/	/	/	++	?	++	++	++	+(?)	+	?	/	Etude au microscope électronique
GATTA 1967	63	AUT	4 10/12	↘	↘	0	/	/	?	?	±	+++	+(?)	±	±	++	±	?	N	
PEDREIRA 1968	66	AUT	14	les 2 = 130		M + m +	Med +	0,1 à 10	+	?	+++	+++	+	+++	+(?)	+++	0	0	N	Hyperplasie parathyr. étude microscope électronique
GOEBEL 1969	69	PBR	22	80	80	0	Med D^te +	10			+	+++	+	++	+(?)	+++	+ Hypt	medio	N	
		AUT				M + m +	Med D^te + Cort G +		?	+	+	+++	+	++	+(?)	+++	+ Hyt	medio		
SIAO 1970	70	PBR	16			0					+(?)	?	?	+(?)	+(?)	+(?)	?	?		

ALEXANDER 1970	71	AUT	4 3/12	65	70	M = + m = +	Med +(?) Cort ±	5 mm	± −	0	± −	++	?	± −	+++	+++	± −	N	N		
GISELSON 1970	74	AUT	17 3/12	55	60	M = +	fonction Cort/Med +	5 mm	0	+++ 2 mm	+ prox	+++	++	+	++	+++	+	↗ ++ intima	N	Rachitisme hemorragies	
SRIVASTAVA 1971	76	PBR	4 6/12			0	/	/	/	/	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	+(?)	++	±	↗ nasale	/		
SHERMAN 1971	77	PBC	5			m(+)					++	++	++	++	++	++	++			Aspect macroscopique non rapporté Commentaire commun aux 3 CAS. Lésions examinées par micro-dissection	
		NEPH Dte	6													+++	+				
	78	PBR	9			m(+)					++	++	++	++	++	++	++				
		AUT	11													+++	+				
	79	PBR	11			m(+)					++	++	++	++	++	++	++				
		AUT	11													+++	++				
GIBSON 1972	80	AUT	10	37	43	M = + m = +	Med +	8 mm	+		++ med	+++ med et Cort	+++ Surtout distal	++	++	+++	+ Hyp.	Modification hypertensive artériolaire dans tous les cas.	1 CAS : légère inflammation chronique du bassinet	HVG	Etude anatomo-pathologique globale pour les 8 CAS
	81	AUT	10			M = + m +	Med +	8 mm	+		++ med	+++ med et Cort	+++ Surtout distal	++	++	+++	+ Hyp.			HVG	
	82	AUT	11	20	22	M + m +	Med +	8 mm	+		++ med	+++ Med Cort	+++ Surtout distal	++	++	++	+ Hyp			HVG	
	83	PBR				/	/	/	/	/	Lésions moins sévères mais identiques (que précédemment)										
	84	AUT	10	37	35	M + m +	Med +	8 mm	+		++ med	+++ med Cort	+++ Surtout distal	++	++	++	+ Hyp.				
	85	AUT	11	44	34	M + m +	Med +	8 mm	+		++ med	+++ med Cort	+++ Surtout distal	++	++	++	+ Hyp.			HVG	

	86	PBR				/	/	/	/	/	Lésions moins sévères que précédemment mais identiques									
	87	PBR				/	/	/	/	/	id.									
SWORN 1972	88	AUT	9			M ± m ±	Med + −	0,2 à 3		+	+	+	+	?	+(?)	+++	+++	±		N	
CHIPAIL 1973	90	AUT	14	↘	↘	M + m +	Med +	Variable		++	++	+++	+	+	++	+++	+	↗ médiv	?	
	91	AUT				m +	Med=0 sous cap +				lésions moins intenses et diffuses.									Uretere double G/Side à Gauche

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

AGE de DEBUT
dans 36 CAS.



M.K.M.R –

AGE de DECES dans 32 CAS de la LITTERATURE

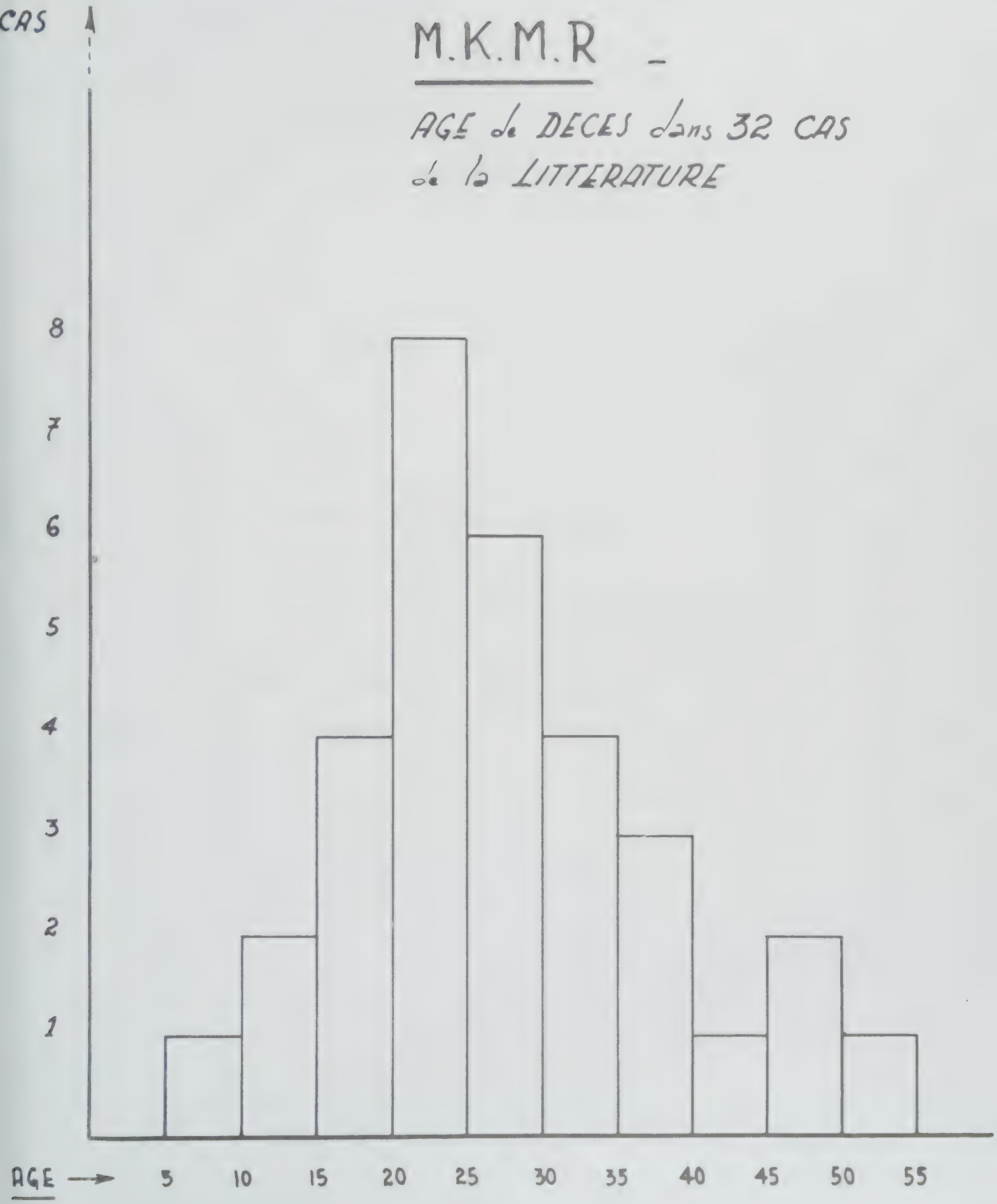


TABLEAU Nº 10

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

ETUDE FAMILIALE DANS 46 CAS

AUTEURS	FAMILLE			PARENTS ATTEINTS		SUJETS ATTEINTS					ENFANTS	CAS FAMILIAUX	TR	OBSERVATIONS
	Nbre	N°	CS	Père	Mère	Nbre	N° CAS	SEXE M	SEXE F	ANOMALIES ASSOCIEES	Sans Atteinte rénale			
THORN 1944	1	I	?	0	0	1	1	1		0	?	0	/	
SMITH 1945	1	I	?	0	0	1	2		1	0	0	0	/	
VOTH 1949	1	I	?	?	?	1	3		1	0	?	0	/	
MURPHY 1952	1	I	?	?	?	1	4	1		0	?	0	/	
HOGNESS 1954	4	I	?	?	?	1	5		1	Diabète discret	?	0	/	
		II	?	?	?	1	6	1		Pied bot, sténose artère rénale, Kyste du pancréas	?	0	/	
		III	?	?	?	1	7	1		0	?	0	/	
		IV	?	?	?	1	8	1		0	?	0	/	
KNOWLES 1957	1	I	?	?	?	1	9	1		Ulcus gastrique	?	0	/	
THORN 1960	1	I	?	?	?	1	10		1	Dermatose maculo-papuleuse	?	0	/	

STRAUSS 1962	1	I	0	0	0	1	11		1	0	?	0	/	
STRAUSS 1962 statistique sur 18 cas	18		?	?	?	(1) 20	1 à 18	13	7	cf cas antérieurs	?	16 = 0 2 = +	1 R	18 cas = 11 cas antérieurs + 7 cas personnels
KERLAN 1963	1	I				1	19	1				0	/	
FAIRLEY 1963	1	I	0	0	0	1(+2)	20		1	Cataracte anomalies oculaires	0	+	D ou R	1 frère : rein poly kystique. 1 sœur rein en éponge.
FAIGEL 1964	1	I	?	0	0	1	21	1		Dysplasie muqueuse colique	?	0	/	
GOLDMAN 1966	5 appartenant à la même famille sur 5 générations.	I	0	0	0	2	22 23		2	0	1	+	D	
		II	0	0	+	2	24 25		2	0	4	+	D	
		III	0	0	+	5	26 27.28	2	3	0	2	+	D	
		IV	0	0	+	3	29 30-31	3		0	0	+	D	
		V	0	0	0	1	32		1	0	0	+	D	
	Étude globale		0			17	22 à 32	5	12	0	43	+	D	
HERDMAN 1966	2	I	0	0	0	1(+1)	33		1	0	2	+	R	1 Sœur : même pathie + atteinte rétinienne
		II	0	0	0	2	34	1	1	0	1	+	R	

AXELSON 1968	1	I	0	0	+(?)	1+(1?)	35	1	1?	0	3	+	R	2 Cousins IR Mère DCD 35 ans IR
HANDA 1969	1	I	0	0	0	2	36 37	1	1	Ichtyose congénitale chez le garçon	2	+	R	
SPICER 1969	1	I	?	0	0	1	38		1	Luxation congénitale de hanche	4	0	/	
GARDNER 1971		A	0	0	+	1	39	1		0	1	+	D	Fils du CAS 24 (Famille de GOLDMAN
	Etude B globale		0	+ (1 fois)	+ (1 fois)	6	40 à 45	3	3	0	44	+ 2	D 2	
SWORN 1971	1	I	0	0	0	1(+2)	46		1	0	0	+	R	2 Frères DCD de néphronophtise
TOTAL	29		0	1	5+1?	56		27	29		>100	16+	6 R 8 D 1? R D	

TABLEAU Nº 11

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

ETUDE CLINIQUE : 46 CAS

Légendes :

I.R. = Insuffisance rénale

Tr.Concent. = Trouble de concentration urinaire

HTA = Hypertension artérielle

Anémie = Hb < 129 % = +

< 89 % = + +

< 59 % = + + +

Retard staturo - pondéral

1 à 2 DS = +

// 2 DS = + +

// 4 DS = + + +

AUTEURS	CAS	SEXE		AGE		CAS FAMILIAUX	DUREE D'EVOLUTION	SYMPTOMATOLOGIE								DUREE POLY.U.D à l'IR	REMARQUES
		M	F	DEBUT	MORT			PREMIERS	POLY-URIE DIPSIE	Retard STATUR POND.	ANEMIE	T.A	CONVULSIONS	SQUELETTE	ANOMALIES ASSOCIEES		
THORN 1944	1	+		<10	25	0	15	POLYURIE Vomissements Crampes	+	?	à	6/4 14/9	0	?	0	>11	Phase terminale: Oedeme après charge Hcl
SMITH 1945	2		+	4 à 7	9	0	2 à 5	Anemie Pet T Vomissements Anorexie	?	+ +	+ à + +	13/8 17/11		N	0		Ecchymose
VOTH 1949	3		+	21	22	0	1	Asthénie Arthralgie	?	T = N P = ↘	− +	12/8	+ = Phase terminale	?	0		
MURPHY 1952	4	+		29	32	0	3	Céphalées/. Vomissements - Hématémèse - Crampes	+	0	+	12/6 13/8	+	N	0	0	Hematemese epistaxis
HOGNESS 1954	5		+	26	49	0	23	Douleurs. Vomissements	0	?	+	12/7 17/9	0	?	Diabète		Purpura
	6	+		27½	28	0	½	Vomissements Céphalées	0	?	+	14/8	0	?	Pied bot		Purpura
	7	+		30½	32	0	1½	Crampes Céphalées. vomissements	?	?	+	12/6	+ Stade terminal	?	0		Purpura
	8	+		<7	15	0	>8	POLYURO POLYDIPSIE	+ + +	?	+	12/7	0	Osteoporose	0	>7	Purpura
KNOWLES 1957	9	+		36	37	0	1	Vomissements Crampes Céphalées dyspnée	+	0	+	12/8	0	N	Ulcus gastr.		Pétéchies
THORN 1960	10		+	20	29	0	9	Anemie Vomissements Céphalée	0	T = N P = ↘	+	11/7 20/10	+ terminales	?	0	<1	Oedeme eruption maculo papuleuse
STRAUSS 1962	11		+	<12	15	0	>3	Anemie Polyurie Osteodystro	+ +	+	+	10/6 12/9		Osteo dystr.	0	>3	

STRAUSS 1962 Etude Statistique 18 CAS	1 à 18	12 +	6 +	8 à 56 moy 27 14<34	15 décès sur 18	16=0 2=+			7+ 0=10 1=?		+ à + + +	N=14 CAS ↗=6 CAS (terminaux		Signes osseux sujets jeunes			Cas antérieurs + 7 cas personnels
KERLAN 1963	19	+			42	0	?				+	N	+ terminales				
FAIRLEY 1963	20		+	?	18	+		Cataracte Hypotrophie	?	+	0	N	+ terminales	?	Cataracte congénitale	0 ?	
FAIGEL 1964	21	+		13½	14	0	½	Anemie Anorexie Asthenie	?	0	+ + +	13/7	+ terminales	?	0	0 ?	Erruptions Ecchymose
GOLDMAN 1966	22		+	24	25	+	1	Anemie Infection urinaire	?	?	+	12/7	0	?	0	0 ?	
	23		+	33	36	+	3	↗Urée	?	?	+ +	11/7	0	?	0	0 ?	
	24		+	20	24	+	4	Infection Urinaire	?	?	+ +	?	0	?	0	0 ?	
	25		+	14	19		5	Asthenie Anemie Epistaxis	?	?	+	11/9	0	?	0	0 ?	Epistaxis
	26		+	?	23	+	?	?	?	?	+	9/6	0	?	0	0 ?	
	27		+	19	23	+	4	Anemie HTA	?	?	+ + +	12/7	0	?	0	0 ?	
	28	+		26	27	+	1	HTA Anemie dl. abdomen	?	?	+	25/11	0	?	0	0 ?	

	29	+		20	22	+	2	Anemie	?	?	+ + +	?	0	?	0	0?	Epistaxis Hematemese
	30	+		22	24	+	2	Anemie	?	?	+	16/9	0	?	0	0?	Epistaxis
	31	+		29	[illegible] 33 ans	+	>4	HTA Infect. urinaire	?	?	+	14/9	0	?	Divers Vesicaux	0?	Epistaxis
	32		+	15	IR modérée 21 ans	+	>6	Anemie Infect. urinaire	?	?	+ –	17/11	0	?	0	0?	
HERMAN 1967	33		+	9	[illegible] 6	+	>1	Enq. familiale Infect. urinaire	+	0	0	11/7	0	?	0	> 1	
	34	+		?	[illegible] à 7 ans	+	>	Polyuro Polydipsie	+	0	0?	?	0	?	0	> 1	
AXELSON 1968	35	+		<50	51	+	1	Polyurie Asthenie	+	?	+	16/9	0			> 1	
HANDA 1969	36	+		<13	20	+	>7	Polyuro poly dipsie fatigabilite	+ + +	+?	+ +	15/10	0	osteo dystro	Ictyose congenitale	7	
	37		+	12	14½	+	2½	Anemie	?	+	+ +	14/9	+ terminales	osteo porose	0		
SPICER 1969	38		+	8	IR sévère 10	0	>2	Anemie Polyuropoly dipsie	+	+	+ + +	9/6	0	osteo dystro rachit.	Lyxation congenitale de hanche	2	
	39	+		18	[illegible]	+	>2	Enquete fami-liale. trde concent.	?	0	?	N	0	0?	0		Fils d'un cas de Gold man.
GARDMER 1971	40	+		48	48	+	0?	Vomissements Infect. urinaire Hematurie	?	?	?	?	?	?	0	0?	

	41		+	?	28	+	?	?	"Considéré en bonne santé lors d'un bilan pré-opératoire" (Hystérectomie)							Rein pathologique à l'autopsie
GARDNER 1971	42	+		34	38	+	>4	Céphalées HTA	0	?	?	↗	?	0	0	
	43		+	33	33	+	0?	Anorexie P.C Convulsions	?	?	?	21/13 terminal	+ term.	?	?	0?
	~~44~~		+	37	transp rénal 37	+	3	HTA ? Polyuropolydipsie ?	+?	?	?	19/11,5	0	0	0	3?	Fonctions rénale NL à 40 ans
	45	+		28	31	+	3	HTA	0	?	+(?)	↗	0	0	0		
SWORN 1972	46		+	20	22	+	2	Polyurie Polydipsie Anemie	+	?	+ +	13/7	0	hyperpara	0	2?	

TABLEAU Nº 12

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

SIGNES BIOLOGIQUES

Légendes :

N = Normal

↗ et ↘ = augmentation et diminution

C1 PAH = clearance du PAH en ml/mn/1,73 m^2

PSP = élimination à la 2ième heure

DU = densité urinaire

AUTEURS	CAS	DIURESE ml/24h	DILUTION	CONCENTRATION	URÉMIE g/l	CLEARANCE GLOM. $ml^2/mn/1,73$	PROTÉINURIE	HÉMATURIE	LEUCOCYTURIE	CULOT URINAIRE	NATRÉMIE meq/l.	KALIÉMIE meq/l.	R.A meq/l.	CALCÉMIE mg/l.	PHOSPHORÉMIE mg/l.	ACIDIFICATION	ACIDES AMINÉS URINES	MÉLITURIE	PERTE de SEL	REMARQUES
THORN 1944	1	↗	DU. 1015 à 1010 ISOSTHÉNURIE		0,63 3.04	29,5	0 à +	0	N	N	147 124	4,9	24,4 8	78	45 78	↘ Ammonie	?	0	- - -	PSP = 15% Tm G = 75mg/mn
SMITH 1945	2	?		1008 1010	0,5 2,65	Urée 4.5 (6%)	+ −	0	N	N	?	?	6.7 13.5	105 76	45 85		?	0	?	PSP = 15%
VOTH 1949	3	?	DU = 1010		?	?	+ +	0	N	N	?	?	?	?	?		?	?	?	
MURPHY 1952	4	↗	DU = 1008 1010 ISOSOSTHÉNURIE		0,59 1,59	4	0	0	N	N	108 146	2,9 7,4	9 23,4	↘	?		?	0	- - -	Tm PAH 5,2 mg/mn.
HOGNESS 1954	5	400	DU = 1006 1012		0,7 2,54	?	+	0	N	N	124	?	19	67	156		?	0 à +	?	Diabète
	6	?	?	?	2,85	?	+ + +	0	N	N	?	?	18	109	71		?	?	?	PSP excrétion nulle
	7	?	DU = 1010 1014		1,26 1,93	?	+ −	0	G.B (culot)	G.B/ mas myurie	?	?	7,3	?	?		?	?	?	
	8	?	DU = 1012		1,48 2.50	?	+	0	N	N	?	↗	67 54	104 134			?	?	?	PSP = 3%
KNOWLESS 1957	9	3500 4000	DU = 1005 1013 ISOSTHÉNURIE		0,6 2	?	+ à 0	0	N	N	120 145	3,3 5,2	19 28	89 103	30 88		?	0		
THORN 1960	10	2000	DU = 1003		0.6 2	?	+	0	N	N	125 144	7.7	17 19,6	100	61		?	?		

STRAUSS 1962	11	↗	DU = 1002	0,96 2,7	7,5 à 1,25	0 à +	0	N	N	N	N	↘		↗		?	?	?	
STRAUSS 1962 Statistiques sur 18 CAS	12 à 18		< 1010 en général	0,6 à 2,85 Maxi 3,8			0	N	N				47 à 109 m = 72	60 à 230 m = 100		?	?	+ + + dans 5 CAS	Cette étude comprend les 11 CAS précédents + 17 CAS personnels
KERLAN 1963	19			1,55	?	0	0	N	N							?	?	+	
FAIRLEY 1963	20		?	?	?	+	0	N	N	?	?	?	?	?		?	?	?	
FAIGEL 1964	21		DU = 1008 1011	0,98 à 3	20%	+ à + +	0	Zigueo sur champ au culot	N	137	5,6	15,4	?	?		?	?	+	
GOLDMAN 1966	22	?	DU = ↘	3,30		+	0	N	N	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
	23	?	DU = 1004	1,60 0,66		+ +	0	N	N			↘						+	
	24	?	?	1,80			0	N	N										
	25	?	DU = 1010	1,72		+ +	0	N	N										
	26	?	DU = 1010	3,94		+	0	N	N	122									
	27	?	DU = 1010	0,70		+ +	0	N	N									+ −	
	28	?	DU = 1007	0,82		+ −	0	N	N										

	29	?	DU = 1005	?			0	N	Coli	129	6,6	4,9					+ −	+	
	30	?	DU = 1006	2,33			0	N	N										
	31	?	DU = 1014	2,35 0,75		+ +	0	5 à 6 leuco	N	133	4,9	11	88	128				+ + +	
	32	?	DU = 1008	0,81	21		0	↗	Coli	140			101	50				0	
HERDMAN 1967	33	2500	? 1022 1016	0.17	50 89	0	486 4/mn	2720 4/mn	N	145	4,3	28	117 107	46	+	N	0	+ 0	CLPAH = 392 ml/mn CL Posh = 12,6
	34	↗	? 292 mos/l	N	74		0	N	N		N							0	
AXELSON 1968	35	?	DU = 1010 1011	2,54		+ à 0	0	N	N	133 118	3,4	N	78	91			?	+	
HANDA 1969	36	8000	DU = 1004	2.30 2,95	53 ↘ 1,9	+ + à + + +	0	N	N	142 130	6.9 6.2	6 19	56 98	41 68			+ + + term	+ +	Créatininemie 207 mg/l
	37		DU = 1016 1005	0.62 2.15	?	+	0	N	N	137 130	4.2 5	17.4 17	60 70	52 57			0		
SPICER 1969	38		↘ ?	5.2 1,5	2,1	+	0	N	N	120	5,6	8	?	?				+	
GARDNER 1971	39		↘		78													0	
	40						+		bacturie										
	41						0	N	N										

GARDNER 1971	42			↗		+ +	0	N	N									0	
	43			3		traces	traces												Créatininémie 120 mg/l
	44							N										+	
	45			0,80		+	+											0	
SWORN 1972	46			1.90 3.20		+	?	?	99 Hyalins	?	?	?	112	180					

TABLEAU Nº 13

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

ETUDE RADIOLOGIQUE

Légendes :

↗ = augmentation

↘ = diminution

N = normal

AUTEURS	CAS	RADIO des REINS sans PREPARATION			UIV			CYSTOGRAPHIE	REFLUX	CYSTOSCOPIE	UPR	REMARQUES ARTERIOGRAPHIE
		CALCIFICATION	HAUTEUR REIN droit	HAUTEUR REIN gauche	Retard d'excrétion	NEPHROGRAMME	Voies excrétrices					
THORN 1944	1	0	N	N								
SMITH 1945	2	0	?	?	+ + +						N + / ↗ uretères -	
MURPHY 1952	4				+ + +							
HOGNESS 1954	5	0										
	6	0	N	N						N	Petits calices	
	7	0	↘	↘								
STRAUSS 1962	11									N	N	
FAIGEL 1964	21	0						N	0		N	
GOLDMAN 1966	24				+		N					
	28	0	N	N	+ + +		?					
	32		12,4 cm	11,9 cm			?					

HERDMAN 1967	33		N	N	calices un peu irreguliers							Artério renale
AXELSON 1968	35		10,4	10,5								
HANDA 1969	36		↘	↘						N		
	37		↘	↘	+ + +							
SPICER 1969	38		N	N	Présence de nombreux Kystes trans. lucides dans la region cortico. médullaire	N	Vessie de taille (700 ml) se vidant normalement		0			UIV = 60 ml de Iothalamate de sodium et Tomographies immédiates.
GARDNER 1971	39		N	N	UIV = N^{le}							Artériographie rénale = Normale
	44		N(?)	N(?)	UIV = N^{le} (?)							Artério rénale Nle (Stade précoce)
	45		N(?)	N(?)	UIV = N^{le} (?)							Artério rénale Nle (stade tardif)

TABLEAU Nº 14

MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE

ETUDE ANATAMO-PATHOLOGIQUE

Légendes :

- AUT = autopsie
- PBR = ponction biopsie rénale
- PBC = biopsie chirurgicale
- Intensité des lédions

  + + + = très importantes

  + + = importantes

  + = notables

  + = peu importantes

  -

+ (?) = lésions présentes, intensité non précisée

  0 = inexistante

  ↗ = augmentation

  ↘ = diminution

AUTEURS	CAS	EXAMEN	AGE	POIDS des REINS		KYSTES			EFFACEMENT FONCTION CORT/MED	CORTEX AMINCI	TUBES			TISSU INTERST.		ATTEINTE GLOMERULAIRE		ALTERATIONS VASCULAIRES	VOIES EXCRETRICES	REMARQUES
				D	G	M = Macro m = micro	SIEGE	Taille mm			DILATATION	ATROPHIE	VITREE EPAISSIE	INFILTRAT	SCLEROSE	IMPORTANCE	GLOMERULES Nx			
THORN 1944	1	AUT	25	140 ↘	140 ↘	M + m +	Med + + + Cort + + 40% Rein	2 à 40	+	+	+ + +	+ + +	?	+(?)	+ + +	+ + +	+	± intima ↗	Vessie ↗	Decaps. difficile cristaux dans tubes. cortico sur. et parathyr ↗ HVG.
SMITH 1945	2	AUT	9	60 ↘	50 ↘	M + m +	Med + + +	M < 1 m = 1 à 175μ	+	+ 2mm	+ +	+ + +	?	+ +	+ + +	+ +	+ hyp. tr	± media ↗	N	Decaps. difficile cristaux peritu. bulaire Parathyr ↗
VOTH 1949	3	AUT	22	160 N	160 N	M + m +	Med + + + Cort + + +	1 à 50μ	0	+	+ + +	+ à + +	?	+ +	+ +	+ +	?	0	N	HVG
MURPHY 1952	4	AUT	32	100 ↘	100 ↘	M + m +	Med + + + Cort +	1 à 25	?	0	+ + +	+	?	+	+ +	+ +	+ hyp. tr	0	N	Surrenale et parathyroides hyperplasiées
HOGNESS 1954	5	AUT	49	80 ↘	75 ↘	M + m +	Med + + + Cort + −	0,5 à 20	?	?	+	+ + +	?	+	?	+	60% hyp. tr	0	N	Decapsulation ± difficile Hypertroph. paratyr.
	6	AUT	28	80 ↘	70 ↘	M + m +	Med + + + > 50% Cort + −	1 à 8	?	+	+ +	+ +	?	± −	± −	+ +	+ hyp. tr	± − hyal ↗	N	Hyperplasie parathyr. osteose fibreuse

	7	AUT	32	140 ↘	110 ↘	M + m +	Med + + + > 80% Cort: + −	1 à 4	?	+ 2/3 mn	+ +	+++	?	+ −	+ +	+ − à + + +	+	+ paroi ↗	Calices ↗	Kystes pancréatiques Hyperplasie parathyr. osteose fibreuse
	8	AUT	15	50% ↘	↘	M + m +	Med + + +	1 à 6	+	+	+	+++	+	+	+	+ + +	+ hyp. ts	+ − intima ↗	N	Osteose fibreuse
KNOWLES 1957	9	AUT	37	100 ↘	100 ↘	M + m +	Med + + + Cort + + +	1 à 30	0	?	?	?	?	+ +	+++	+ +	0	+ paroi ↗	N	Décapsulation difficile petit bassinet
THORN 1960	10	AUT	29	68 ↘	75 ↘	M + m +	Med + + + > 50%	3 à 4	?	+	+ +	?	+	+	+++	+ +	0	?	N	Hyperplasie surrénale
STRAUSS 1962	11	AUT	15	↘	↘	M + m +	Med + + +	1 à 10	+	+	+(?)	+	+	+	+	?	?	?	N	Hyperplasie para.
STRAUSS Etude Statistique de 18 CAS	12 à 18	Etude globale 16 CAS		Compris entre 43 - 45 (15 ans) et 160 (22 ans) Dans 14 CAS la ≠ entre 2 reins = 10g		M m	Surtout Med et fonction	99mn à 10mn	?	?	+(?)	+ à +++	+	+ à +++	+ à +++	+ à + + +	+	0 (jeunes)	N	Ces 18 CAS comprennent les 11 CAS antérieurs et 7 CAS personnels. Hyperplasie surrénale et parathyr fréquente.

KERLAN 1963	19	AUT	42			M + m +													N	
FAIRLEY 1963	20	AUT	18	↘	↘	M + m +	Med + + + > 50%	Gros	?	+	?	+++	?	+	+	+ + +	0	?	N	
FAIGEL 1964	21	PBC	14			0	/	/			+	+++	?	++	+	+	++	± −		Decapsul. difficile
		AUT	14	110 ↘	110 ↘	M + m +	Med + + +	1 à 4	+	?	+	+++	?	++	+	+ + +	+ hyp. tr	± − ↗ paroi	N	Dysplasie muqueuse colique
GOLDMAN 1966	22	AUT	25	65 ↘	75 ↘	M + m +	Med + + + Cort + −	20 mm à 50 µ.	+	+ ≠ 3mm	+(?)	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	26	AUT	23	50 ↘	50 ↘	M + m +	Med + + + Cort + −		+	+ ≠ 3mm	+(?)	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	27	AUT	23	60 ↘	60 ↘	M + m +	Med + + + Cort + −		+	+ ≠ 3mm	+(?)	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	28	AUT	27	↘	↘	M + m +	Med + + + Cort + −		+	+ ≠ 3mm	+(?)	+++	+	++	++	+	+++	?	N	

GOLDMAN 1966	29	AUT	22	155	150	M + m +	Med +++ Cort + −	2 à 50 mm	+	+ ∓ 3 mm	+(?)	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	30	AUT	24	↘	↘	M + m +	Med +++ Cort + −		+	+ ∓ 3 mm	+(?)	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	31	AUT	33	100 ↘	120 ↘	M + m +	Med +++ Cort + −		0	0	+(?)	+++	+	++	++	+	+++	?	N	
	32	PBR	21	/	/	m +	Med +++ Cort + −		/	/	+(?)	+++	+	++	++	+	+++	?	/	
HERDMAN 1967	33	PBR	5	/	/	m +	Med +++	1 à 10	/	/	+	+ −	+	+ −	+++	+ −	+++	0	/	
	34	PBR	7	/	/	m +	Med +++ Cort + −	1 à 10	/	/	+	+	+	+	++	+	++	0	/	
AXELSON 1968	35	AUT	51	60 ↘	65 ↘	M + m +	Med +++ > 50% Cort + −	0,5 à 5	?	+ 2 à 4 mm	+	+++	+	+	++	++	+ hyp. tr	+ − hacci ↗	N	Hyperplasie hyperthyr.

HANDA 1968	36	AUT	20	100 ↘	100 ↘	M ++	Med +++	0,1 à 10	?	+	?	+(?)	+	++	+++	++	+(?)	?	N	Ichthyose petits orteils HVG Thyroïde ↗
	37	AUT	14½	70 ↘	90 ↘	M+++	Med +++ Cort 0	10 à 40	+	+	?	+++	?	+	++	+++	+	± paroi ↗	± dilatation bassinet ↗	HVG ± Surrénales
GARDNER 1971	39	PBR	18	/	/	0	0		/	/	±	±	?	+(?)	+(?)	0	+++	?		
	42 44 45	AUT		" Aspect de Maladie Kystique de la médullaire "															
SWORN 1972	46	AUT	22	100 ↘	75 ↘	M+++	Med +++	2 à 20	?	+	±	±	+	+++	++	++	+	± paroi ↗	N	Parathyr + adénome asteile fibreu se.

TABLEAU Nº 15

SYNDROME DE SENIOR

ETUDE CLINIQUE DE 20 CAS

Légendes :

↘ = diminution

↗ = augmentation

+ (?) = signe présent intensité non précisée

( ) = concentration

IR = insuffisance rénale

AUTEURS	CAS	SEXE M	SEXE F	CARACTERE FAMILIAL	AGE de DEBUT	AGE MORT ou EVOLUTION	AGE lors des HOSPITALISATIONS	PREMIERS SYMPTOMES	POLYURO-POLYDIPSIE	RETARD STATURO-P	ANEMIE	TA	CONVULSIONS	SQUELETTE	ANOMALIES ASSOCIEES	INTERVALLE POLYURO-DIPSIE IR	REMARQUES
SENIOR 1961	1	+		+	3	12	12	POLYUROPOLY-DIPSIE	+ +	+	+ +	16/10	0	Hyper hara sec		9	
	2		+	+	<11	IR 14	11	POLYUROPOLY-DIPSIE	+	+	+	?	0	?		> 3	
	3		+	+	< 4	IR 14	9 12	POLYUROPOLY DIPSIE	+	+	+	15/10	0	Hyper hara sec		> 3	
	4		+	+	< 5	7	7	POLYUROPOLY-DIPSIE	+ +	+	+ +	15/11	0	?		> 2	
	5	+		+	< 3	↘ [ ] 6 a	3 6	POLYUROPOLY DIPSIE	+	0	0	10.5/6.5	0	?	Débilité	> 3	
	6		+	+	1	↘ [ ] 1½	1 6/12	POLYUROPOLY DIPSIE	+	0	0	9/6	0	?		> 6/12	
LOKEN 1961	7	+		+	< 7	8	2 . 7 7 1/2	Vomissements Anorexie	+(?)	+ +	+	10/6	+		Débilité	?	
	8		+	+	< 7	9	5 ½ 7 . 9	Douleur abdominale Nausée. Anémie	+(?)	0	0 à + + +	17/10 term	0	N	0	?	
MEIER 1965	9		+	+	28	33	29.30 31.32.33	HTA POLYURIE-POLY DIPSIE	+ +	0	?	17/9	0	?		2	Infections urinaires de 31 à 33 ans
	10	+		+	7 ans	IR 30	30	HTA POLYURIE	+(?)	0	?	17/11	0	?		Nbses Années	
	11		+	+	?	IR 27	27	?	?	?	?	14/10	0	?		?	

MACCIONI 1970	12		+	0	1	IR 8 6/12	6 6/12	POLYURO POLY DIPSIE	+	+	+ + +	N	0	Retard de Maturation		5?	
PERDRIEL 1970	13		+	+?	6	IR Sevère 14	14	Retard Staturo pondéral Polyuro-polydipsie	+(?)	+ +	+(?)		0		Spina bifida dysembryome	> 5	
GHIHARD 1970	14		+	+	1	IR Sevère 8 ans		Retard Staturo pondéral - Cécité - Polyurodipsie	+	+	+	12,5/8	0			3	
	15		+	+	?	IR Modéré	15 6/12	Examen Systematique									
BOIS et ROYER 1970	16	+		+	4	IR Sevère 16 2/12	14. 8/12 16 2/12	Déficit visuel nystagmus Polyurodipsie	+ +	+ +	±	N	0		0	< 10	
	17		+	+	2	IR Sevère 8 11/12	8 11/12	Retard Staturo pondéral Polyurodipsie	+(?)	+	0	N	0			< 7	
FONTAINE 1970	18	+		0	1	IR Sevère 7	7	Retard Staturopondéral	+ + +	+ +		N puis →	0	Syndrome pyramidal et cerebelleux. Retard psycho moteur. dermo.		< 6	
OLMER 1970	19	+		+	3	IR Sevère 16	16	Polyurodipsie Déficit visuel	+(?)	0	+	N	0			< 13	
	20		+	+	?	IR Sevère 12	12	Déficit visuel Hyperozotemie	+	0	+(?)	13/9	0			?	

TABLEAU Nº 16

SYNDROME DE SENIOR

ETUDE FAMILALE

AUTEURS	ENFANTS									PARENTS			REMARQUES
	NOMBRE	SENIOR			ATTEINTE ISOLEE			ANOMALIES ASSOCIEES	N° CAS	PERE	MERE	CONSANGUIN	
		N^bre	SEXE M	SEXE F	NEPHO Seule	D.TR Seule	SAINS						
CONTRERAS 1960	7	3	2	1	0	0	4	Retard Psycho-moteur		0	0	0	
SENIOR 1961	13	6	2	4	0	0	7	Retard Psycho. moteur (n°5)	1 à 6	0	Réponse reduite Electro retinogramme	0	
LOKEN 1961	2	2	1	1	0	0	0	Retard Psycho-moteur n°7	7·8	0	0	0	1 Oncle mater. Diabétique
MEIER 1965	6	3	1	2	1	1	1		9.10.11	0	0	+ Parents Cousins germ.	Grand. Oncle Déficit visuel
SIMON 1966	3	1	1		0	2	0					+	ANOMALIE Pigmentaire familiale
GORDILIO 1967	6	2	2		0	1	3			0	0	+	
MACCIONI 1970	⩾ 1	1		1					12				
PERDRIEL 1970	7	1 1 ?	1 ?	1	0	2 ?	3 ?	Spina occulta dysembryome pelvien...	13	0	0	?	Tous les enfants ont un aspect chororétinien pathologique dont 2 avec ↘ ERG

GUIHARD 1970	6	2		2	1+1?	0	2		14.15	0	↘ Clearance creatinine et urée	0	
ROYER 1970	3	1	1		1	1	0		16	tr. discret ERG	tr. discret ERG	+	les membres de ces 2 fratries sont presque double cousins germains
ROYER 1970	3	1		1	1		1		17	tr. discret ERG	tr discret ERG	+	
FONTAINE 1970	3	1	1		0	0	2	Σ pyramidal retard Ψ moteur Dematose diffuse	18	0	0	0	
OLMER 1971	3	2	1	1	0	0	1		19·20	0	0	0	Trisomique cécité à 30 ans
REISS 1971	4	2	2		0	0	2	Hyperglycinurie		0	Hyperglycinurie	0	les 2 Sœurs saines ont également une hyperglycinurie

TABLEAU Nº 17 et 18

ETUDE COMPARATIVE

DE LA NEPHRONOPHTISE

ET DE LA MALADIE

KYSTIQUE MEDULLAIRE

SIGNES		NEPHRONOPHTISE		MALADIE KYSTIQUE MEDULLAIRE	
		Nbre de CAS ou Age	%	Nbre de CAS ou Age	%
ISTOIRE FAMILIALE		73/92	79,3	27/46	58,7
ONSANGUINITE		3/55 familles	5,5	0/29	
bre de Famille		55		29	
SEXE	Garçons	47/92	51	25/46	54,3
	Filles	45/92	49	21/46	45,7
GE DEBUT		80/84	95,3	34/34	100
GE DEBUT		2/84	2,3	23/34	67,6
GE EXTREME de DEBUT		6 mois / 19 ans		5 et 50 ans	
GE MOYEN de DEBUT		5 ans 2/12		22 ans 6/12	
bre de DECES PUBLIES		63	68,4	32	69,5
GE EXTREME de DECES		1 an/4/12 et 27 ans		9 ans et 51 ans	
GE MOYEN du DECES		10 ans 9/12		27 ans 4/12	
URVIE MOYENNE ENTRE S PREMIERS SIGNES et DECES		5 ans 4/12		3 ans 11/12	
OLYURODIPSIE		80/84	95,3	11/15	73
r. de CONCENTRATION		55/55	100	17/26	65
OLYURO-DIPSIE REVELATRICE		63/91	69,2	9/36	25
TERVALLE tr. de CONCEN. RATION et IR > 2 ans		55/74	74,3	9/27	33,3
NEMIE		81/92	88	37/41	90
HEMIE REVELATRICE		39/91	43	14/36	38
ETARD STATURO		60/85	70,5	enfants 5/11	46,5
STEODYSTROPHIE		17/60	28,3	3 CAS	
TA	maxi > 14 ou mini > 9	15/83	18	16/35	45

SIGNES	NEPHRONOPHTISE		MALADIE KYSTIQUE de la MEDULLAIRE	
	NOMBRE de CAS	%	NOMBRE de CAS	%
YPERAZOTEMIE > 1g	46/68	67.6	25/31	80
LEARANCES GLOMERU-AIRE < 50 ml/mn/1.73	43/50	86	7/11	63,6
YPOKALIEMIE ≤ 3 meq	8/43	18,6	1/12	8,3
YPOCALCEMIE < 80 mg	17/54	31,4	5/14	35,7
CIDOSE RA < 15 meq.	21/39	53,8	8/17	47
YPONATREMIE < 130	13/48	27	12/16	75
YND. PERTE de SEL	4 CAS		15/46	33
YURIE	1/84	1.2	3/36	8,3
ROTEINURIE LEGEREI	58/86	67,4	27/31 + 1 importante	
LYCOSURIE ASSAGERE	7/33	21,2	4/10	40
YLINDRURIE	4/84	4,7	1/36	2,8
EMATURIE ICROSCOPIQUE	2/85	2,4	1/37	2,7
MINOACIDURIE RTHOLOGIQUE	4/34	11,7	0	0
ETITS REINS Rx	14/27	51,8	5/13	38,4
DIES EXCRETRICES N^les Rx		75	8/10	80
NOMALIES RADIOLOGIQUES INEURES des VOIES EXCRET.		25	2/10	20
EINS MACROSCOPIQUE-ENT PETITS	32/32	100	22/24	91
ICROKYSTES	31/61	50,8		
ACROKYSTES	24/41	58,5	33/33	100
TREE TUBES PAISSIE	50/51	98	16/16	100

DEGENERESCENCE TAPETO-RETINIENNE ASSOCIEE aux NEPHROPATHIES HEREDITAIRES

(Autres que la NEPHRONOPHTISE)

	AUTEURS	ANNEE	Réf.
Cystinurie	BROOKS VAN DER ZIJL	1949 1940	13 125
Syndrome de	JACKSON et LINDER	1953	61
Hyperaminoaciduria	ISOLA	1960	59
Syndrome de Werner avec Hypertension et Uremie	VALERO	1960	126
Glycosurie rénale	SEEDORFF	1962	
Polykystose rénale	FAIRLEY PIERSON	1963 1963	26
Cystinose	FRANCESCHETTI	1963	31
Osteosclérose et néphropathie Interstitielle	ANTOINE	1963	2
Néphrite Hématurique	HOWE HIROOKA HANBURGER	1962 1969	54
Syndrome de COCKAYNE	OHNO	1966	84
Néphrite chronique Héréditaire	FRANCOIS SARLES ROKKONES et LOKEN	1967 1968 1968	32 108 95
Hypoplasie rénale avec Oligoméganéphronie	HIROOKA	1969	53

Vu le Président de la Thèse

signé Pr P.E. ROYER

Vu le Doyen de la Faculté

signé Pr E. FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l' Académie de PARIS

signé R. MALLET